

**WO9809949**

Publication Title:

**NOVEL ACETAMIDE DERIVATIVES AND PROTEASE INHIBITORS**

Abstract:

Abstract of WO9809949

Novel acetamide derivatives having a substituted heterocycle and consecutive dicarbonyl structures represented by chemical formula (I), for example, 1-pyrimidinylacetamide compounds, 1-pyrazinylacetamide compounds and 1,1,1-d-triazinylacetamide compounds. Because of showing inhibitory activities on proteases of the chymotrypsin type, these compounds are useful as inhibitors for these enzymes, in particular, chymase inhibitors. In formula (I) R<sub>0</sub> represents optionally substituted phenyl; R<sub>1</sub> represents optionally substituted aryl, heteroaryl or aliphatic lower alkyl; R<sub>2</sub> represents optionally substituted alkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl; R<sub>3</sub> represents hydrogen; acyl; sulfonyl; isocyanato; thiourea; hydrogen, optionally substituted lower alkyl; aryl(C1-7)alkyl, heteroaryl(C1-7)alkyl, aryl or heteroaryl; X and Y independently represent each nitrogen or carbon; and Z represents polymethylene optionally substituted at the hydrogen atoms thereon. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

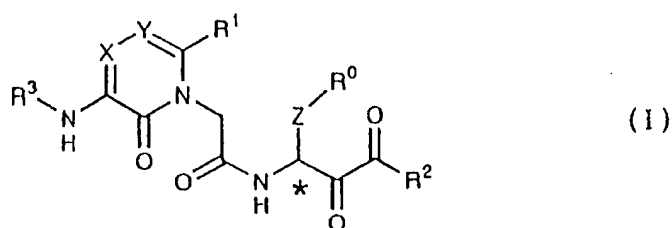
*This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.*



|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>C07D 213/64, 239/42, 241/20, 253/06,<br/>401/12, 405/12, 417/06, 417/12, A61K<br/>31/495, 31/505, 31/44, 31/535, 31/53</p>   | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO98/09949</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1998年3月12日(12.03.98)</p>  |
| <p>(21) 国際出願番号<br/>PCT/JP97/03132</p> <p>(22) 国際出願日<br/>1997年9月5日(05.09.97)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平8/255335 1996年9月6日(06.09.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>日本化薬株式会社<br/>(NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]<br/>〒102 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)<br/>鈴木良一(SUZUKI, Yoshikazu)[JP/JP]<br/>〒114 東京都北区田端3-13-8 Tokyo, (JP)<br/>石田晃一(ISHIDA, Koichi)[JP/JP]<br/>〒303 茨城県水海道市天満町4808-3 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 佐伯憲生(SAEKI, Norio)<br/>〒110 東京都台東区台東一丁目30番9号<br/>第2ツチャビル9階 Tokyo, (JP)</p>  |           | <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, US, ユー<br/>ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許<br/>(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br/>PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: NOVEL ACETAMIDE DERIVATIVES AND PROTEASE INHIBITORS</p> <p>(54)発明の名称 新規アセトアミド誘導体およびプロテアーゼ阻害剤</p> <p>(57) Abstract<br/>Novel acetamide derivatives having a substituted heterocycle and consecutive dicarbonyl structures represented by chemical formula (I), for example, 1-pyrimidinylacetamide compounds, 1-pyrazinylacetamide compounds and 1-triazinylacetamide compounds. Because of showing inhibitory activities on proteases of the chymotrypsin type, these compounds are useful as inhibitors for these enzymes, in particular, chymase inhibitors. In formula (I) R<sup>0</sup> represents optionally substituted phenyl; R<sup>1</sup> represents optionally substituted aryl, heteroaryl or aliphatic lower alkyl; R<sup>2</sup> represents optionally substituted alkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen; acyl; sulfonyl; isocyanato; thiourea; hydrogen, optionally substituted lower alkyl; aryl(C<sub>1-7</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-7</sub>)alkyl, aryl or heteroaryl; X and Y independently represent each nitrogen or carbon; and Z represents polymethylene optionally substituted at the hydrogen atoms thereon.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> |           |   |

# (57) 要約

本発明は置換複素環式基および連続したジカルボニル構造を有する新規アセトアミド誘導体、例えば1-ピリミジニルアセトアミド化合物、1-ピラジニルアセトアミド化合物および1-トリアジニルアセトアミド化合物等に関するものであり、これらの化合物はキモトリプシンタイプ・プロテアーゼの阻害活性を有し、該酵素阻害剤特にキマーゼ阻害剤として有用なものである。本発明の新規アセトアミド誘導体は下記化学式(I)で示される。



(式中 R<sup>0</sup>は置換又は非置換のフェニル、R<sup>1</sup>はアリール、ヘテロアリール又は脂肪族低級アルキルで置換又は非置換いずれでも良い。R<sup>2</sup>は置換又は非置換のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル。R<sup>3</sup>は水素；アシル基、；スルホニル基；イソシアネート基；チオウレア；または水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；アリール(1-7C)アルキル、ヘテロアリール(1-7C)アルキル、アリールおよびヘテロアリールでありである。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子、Zはポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は置換されてもよい。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CZ チェコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン

LK スリランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ共和国  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴス  
ラヴィア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン

SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロヴァキア共和国  
SL シエラレオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## 新規アセトアミド誘導体およびプロテアーゼ阻害剤

## 技術分野

本発明は置換複素環式基および連続したジカルボニル構造を有する新規アセトアミド誘導体、例えば１-ピリミジニルアセトアミド化合物、１-ピラジニルアセトアミド化合物および１-トリアジニルアセトアミド化合物等に関するものであり、キモトリプシンタイプ・プロテアーゼの阻害剤特にキマーゼ阻害剤に関するものである。本化合物は一般的にキモトリプシンタイプ・プロテアーゼの関与していると考えられる疾病の予防薬または治療薬として有用である。例えばキモトリプシンタイプのプロテアーゼは喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大、血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎及び腎不全などの疾患への直接的および間接的関与が考えられている。また本発明は連続したジカルボニル構造を有する複素環式アミド化合物の合成に有用な中間体、複素環式アミド化合物の製造工程、このような複素環式アミド化合物を有効成分として含む医薬品組成物およびその使用法などを含む。

## 背景技術

キマーゼはセリンプロテアーゼの中のキモトリプシンタイプのプロテアーゼに属し、肥満細胞中の分泌顆粒に蓄積され、刺激によって放出される細胞障害性の蛋白質であることが古くから知られている。さらに最近ではキマーゼには生体内での血圧調節に関与するアンジオテンシン・IIをアンジオテンシン・Iから変換する作用のあることがCirc. Res., 66, 883 (1994)に報告されている。またキマーゼの阻害剤が肥満細胞のヒスタミン遊離(J. Cell. Biochem., 38, 291, (1988))及び好酸球の細胞障害蛋白質の遊離(Arch. Biochem. Biophys., 312, 67, (1994))を抑制することも知られている。すなわち、キマーゼが細胞障害作用のみならず生体内の種々のメディエーターの遊離に関与していることが現在では一

般的に知られている。

また上記のキマーゼの作用は動物の種類によって異なり、特にヒトおよびイヌと齧歯類ではその作用に大きな違いのあることがProc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 364, (1987)に報告されている。

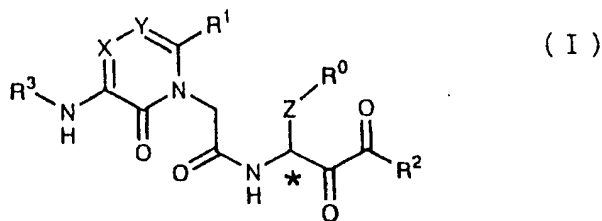
現在、キマーゼを阻害する化合物は消化酵素であるキモトリプシンの阻害剤が知られているのみであり、阻害活性、他のプロテアーゼに対する阻害の選択性、生体内での化合物の安定性、毒性等の面で満足すべきものではなく医薬品としての開発もなされていない。従って、キマーゼを低濃度で選択的に阻害し、安全性の高いキマーゼ阻害剤が望まれている。

#### 発明の開示

そこで本発明者らは上記問題点を解決するキマーゼ阻害剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明をするに至った。

すなわち本発明は次の(1)～(30)に関する。

(1) 下記の化学式(I)で表される新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。



[式中、R<sup>0</sup>はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(基A；基Aはハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲノ置換低級アルキル基を示す。)]。

R<sup>1</sup>は(i)アリール、(ii)ヘテロアリールまたは(iii)C<sub>1-6</sub>の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基

を1つまたはそれ以上有することがある；またはR'は前記(i)～(iii)の基上にOR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>CHO、NR<sub>b</sub>COR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>およびP(O)(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(この中で、R<sub>a</sub>～R<sub>c</sub>は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはR<sub>a</sub>～R<sub>c</sub>は独立にアリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリール(1～7C)アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上、通常1ないし3個の置換基を有する事がある。また置換低級アルキルは置換基としてハロゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を1ないし3個有する。)；あるいはR'は前記(i)～(iii)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある(環状基G；環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有しても良い。))。

R<sup>2</sup>は(1～8C)アルキル、アリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリール(1～7C)アルキル、アリール、；またはR<sup>2</sup>は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1～8C)アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1～8C)アルキルを示す。

R<sup>3</sup>は水素；またはR<sup>3</sup>は(i)D(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・CO、(ii)D・CO・E・COあるいは(iii)D・SO<sub>2</sub>・E・COであるアシル基、；またはR<sup>3</sup>はD(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・SO<sub>2</sub>あるいはD・CO・E・SO<sub>2</sub>であるスルホニル基(ここで基Dは水素、C1～6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、アミノ、低級アルコシアミノ、ハロゲン低級アルキルアミノ、R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N、R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N・O、R<sub>a</sub>O、R<sub>a</sub>、R<sub>a</sub>OCO、R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>NCO、R<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>、R<sub>a</sub>S、および前記に定義された環状基Gを示す。また基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示す。)；またはR<sup>3</sup>は基R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>NCOで示されるウレア基；またはR<sup>3</sup>は、R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N・CSで示されるチオウレア；またはR<sup>3</sup>はR<sub>a</sub>である。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、R<sub>a</sub>～R<sub>c</sub>で表

される基で置換されていてもよい。

Zはポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立にR<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>で置換されてもよい。

(2) 化学式(I)においてR<sup>2</sup>が下記のものを示す上記(1)記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

R<sup>2</sup>は(1~8C)アルキル、アリール(1~7C)アルキル、ヘテロアリール(1~7C)アルキル、アリール、；またはR<sup>2</sup>は前記に定義された基B(但し化学式(I)においてYが窒素原子を示し、Xが炭素原子を示すとき、R<sup>2</sup>はOR<sub>a</sub>またはNR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>以外の基を示す。)もしくは基Bを置換基として有する(1~8C)アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~8C)アルキルを示す。

(3) 環状基Gが、ビリジルオキシ、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ビリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ビリダジルオキシまたは4位に低級アルキル基またはアリール低級アルキル基を有する事があるビペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ビペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される基を示す上記

(1) または(2) 記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4) 化学式(I)において各記号が下記のものを示す上記(1)記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

R<sup>0</sup>はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから5つまでの置換基を有する場合がある。

R<sup>1</sup>はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて前記に定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR<sup>1</sup>は前記のフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基の基上にOR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>CHO、NR<sub>b</sub>COR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>および

P(O)(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(この中で、R<sub>a</sub>~R<sub>c</sub>は独立に水素、低級アルキル;またはR<sub>a</sub>~R<sub>c</sub>は独立にアリール(1~7C)アルキル、ヘテロアリール(1~7C)アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの場合、アリールまたはヘテロアリールの環上には基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する事がある);あるいはR<sup>1</sup>は前記のフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基の基上に、ビリジロキシ、2-オキソ-1,2-ジヒドロビリジン-1-イル、ピリミジロキシ、ピラジロキシ、ピリダジロキシまたは4位に低級アルキル基またはアリール低級アルキル基を有する事があるピペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基Gを置換基として1つまたはそれ以上有する場合がある。

R<sup>2</sup>は(1~4C)アルキル、アリール(1~3C)アルキル、ヘテロアリール(1~3C)アルキル、アリール、;またはR<sup>2</sup>は、前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1~3C)アルキル;あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~3C)アルキルを示す。

R<sup>3</sup>は水素;またはR<sup>3</sup>は(i)D(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・CO、(ii)D・CO・E・COあるいは(iii)D・SO<sub>2</sub>・E・COであるアシル基、;またはR<sup>3</sup>は、D(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・SO<sub>2</sub>およびD・CO・E・SO<sub>2</sub>であるスルホニル基;またはR<sup>3</sup>は、R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N・CSで示されるチオウレア;またはR<sup>3</sup>はR<sub>a</sub>である。(ここでDは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、アミノ、メトキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N、R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N・O、R<sub>a</sub>O、R<sub>a</sub>、R<sub>a</sub>OCO、R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>NC=O、R<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>、R<sub>a</sub>S、または前記に定義された基Gを示す。また基Eは、2価のベンゼン核、2価のヘテロアリール核、1,4-ピペラジンジール、およびC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状の2価の脂肪族架橋基を示す)

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、R<sub>a</sub>~R<sub>c</sub>で表される基で置換されていてもよい。



Zは $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立に $R_a$ 、 $R_b$ で置換されてもよい。

(5) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す上記(1)ないし

(4) 記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

$R^0$ はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

$R^1$ はフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを独立に一つ以上有する事がある。；または $R^1$ は $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONR_bR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bCHO$ 、 $NR_bCOR_a$ 、 $SO_2OR_a$ 、 $SO_2R_a$ 、 $CONR_bSO_2R_a$ および $P(O)(OR_a)_2$ よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

$R^2$ は(1~4C)アルキル、アリール(1~3C)アルキル、ヘテロアリール(1~3C)アルキル、アリール、；または $R^2$ は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1~3C)アルキル；あるいは下記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~3C)アルキルを示す。ここで基Gはピリジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは4位に低級アルキル基またはアリール(1-7C)アルキル基を有する事があるピペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基Gを示す。

$R^3$ は水素；または $R^3$ は(i) $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ あるいは(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、あるいは $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ および $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基、(ここで基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、 $COOR_a$ 、 $CONR_bR_c$ 、 $NR_bR_c$ または上記に定義された基Gを示す。)；または $R^3$ は、 $R_bR_cN \cdot CS$ で示されるチオウレア；また基Eは独立に、2価のベンゼン核、2価のヘテロアリール核、1,4-ピペラジンジール、2価のシクロヘキシル基、2価の1,4-シクロヘキサジエニル基)；または $R^3$ は $R_a$ である。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Zは $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立に $R^a$ 、 $R^b$ で置換されてもよい。

(6) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す上記(1)ないし

(5) 記載の新規アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

$R^a$ は無置換フェニル基または置換基としてハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アシルオキシから選ばれる1ないし2個の置換基で置換された置換フェニル、 $R^b$ は無置換フェニル基、 $R^c$ は無置換フェニル基、無置換の(1~8C)アルキルまたは置換基としてカルボキシル、低級アシルオキシ、フェニル、ピロリジン-1-イル、ピリジル、ピリジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニル、モルホリノから選ばれる基を有する置換(1~8C)アルキル基、 $R^d$ は水素、低級アシル基、ホルミル、スルファモイル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルまたはテトラヒドロフロイル、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子、Zは $-CH_2-$ を示す。

(7) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す上記(1)ないし

(6) 記載の新規アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

$R^a$ は無置換フェニル基、 $R^b$ は無置換フェニル基、 $R^c$ は無置換の(1~8C)アルキルまたは置換基としてピロリジン-1-イル、ピリジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニルから選ばれる基を有する(1~8C)アルキル基、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子をしめす。Zは $-CH_2-$ を示す。

(8) 化学式(I)において $R^d$ は水素、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、アシル、スルホニル、スルファモイルより選ばれる基である上記(1)ないし(7)の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す上記(1)記載の新規

アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基または低級アルコキシ置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は低級アルコキシ、 $R^3$ は水素、低級アルコシカルボニル、 $X$ は無置換炭素原子、 $Y$ は窒素原子をしめす。 $Z$ は $-CH_2-$ を示す。

(10) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)プロピル、 $R^3$ は水素、 $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、アリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニルから選ばれる基、 $X$ は無置換炭素原子、 $Y$ は窒素原子、 $Z$ は $-CH_2-$ を示す。

(11) 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は3-(2-ピリジリオキシ)プロピル、 $R^3$ は水素、 $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、アリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニルから選ばれる基、 $X$ は無置換炭素原子、 $Y$ は窒素原子、 $Z$ は $-CH_2-$ を示す。

(12) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

(13) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

(14) 2-(5-アミノまたは $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)}ヘキシルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

(15) 2-(5-アミノまたは $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノまたはベンジルスルホニルアミノまたはホルミルアミノまたはベンジルアミノスルホニルアミノまたは4-ピリジルメチルオキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-6-(2-ピリジルオキシ)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

(16) (A) 2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(B) 2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(C) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(D) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-ベンジルカルバモイル-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(E) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(F) 2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-メチルオキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(G) 2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピ

リミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(H) 2-(5-ヒポチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-メチルオキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、あるいはそれらの薬理的に許容される塩。

(17) (A) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド、(B) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、(C) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ペンチルアセトアミド、(D) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘブチルアセトアミド、(E) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-2-フェニル-1-フェニルメチル)プロピルアセトアミド、(F) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(6-カルボキシル-2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、(G) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(H) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(I) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-(3-クロロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(J) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-

(3-メチルフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(K)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(L)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-クロロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(M)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ヘキシルアセトアミド、(N)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,3,7-トリオキソ}ヘブチルアセトアミド、(O)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド、(P)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド、(Q)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド、(R)2-(3-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピラジン-1-イル)-N-(2-メトキシカルボニル-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(S)2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1,3,4-トリアジニル)-N-(2-メトキシカルボニル-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(T)2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド、(U)2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、

(V) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘブチルアセトアミド、(W) 2-{5-(3-テトラヒドロフロイルアミノ)-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-(2,3-ジオキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、(X) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(2-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミドあるいはその薬理学的に許容される塩。

(18) (A) 化学式(I)の新規アセトアミド誘導体が酸性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩がアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または薬剤学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；(B) 化学式(I)の新規アセトアミド誘導体が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸を用いる事により生成する酸付加塩から選択される上記(1)記載の新規アセトアミド誘導体の塩。

(19) 上記(1)ないし(18)に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

(20) 上記(1)ないし(19)に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規プロテアーゼ阻害剤。

(21) 上記(1)ないし(20)に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規キマーゼ阻害剤。

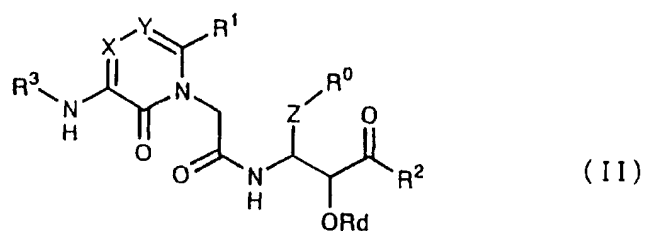
(22) 上記(1)～(18)に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規肥満細胞脱顆粒抑制剤または肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤。

(23) 上記(1)～(18)に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規好酸球活性化抑制剤または好酸球活性化酸素放出抑制剤。

(24) 以下の(A)または(B)にあげる工程を有することを特徴とする、

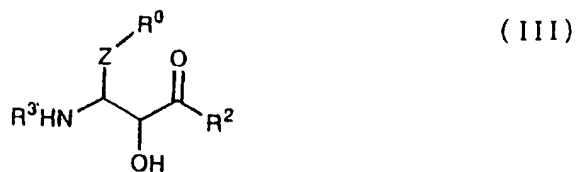
上記（１）ないし（１８）記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製法。

（Ａ）化学式（I）の新規アセトアミド誘導体の合成に際し、化学式（II）



で示されるアルコール体の化合物をアルコール保護基がある場合にはそれを除去した後、酸化し、化学式（I）の新規アセトアミド誘導体とする工程（式中 R d は水素またはヒドロキシ基の保護基を示す。）、または、

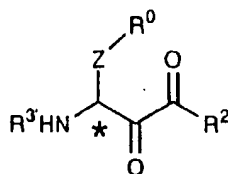
（Ｂ）化学式（III）





あるいは、化学式 (IV)

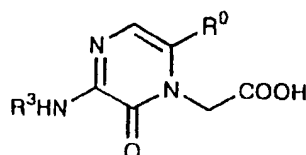
(IV)



(化学式(III)または(IV)における  $R^{3'}$  は上記 (1) で定義された  $R^3$  と同じ意味を示す。) における  $R^{3'}$  が水素である化合物と、

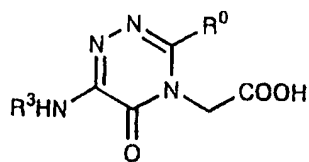
化学式 (V)

(V)



あるいは、化学式 (VI)

(VI)



のいずれかの化合物とを縮合する工程(上記式中における  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  は上記 (1) で定義された基を示す)。

(25)  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  が上記 (1) で定義された基である上記 (24) 記載の化学式 (II) の化合物およびその塩。

(26)  $R^0$ 、 $R^2$ 、および  $Z$  が上記 (1) で定義された基であり、 $R^{3'}$  が上記 (24) に定義された基である、上記 (24) 記載の化学式 (III) の化合物およ

びその塩。

(27)  $R^0$ 、 $R^2$ 、および  $Z$  が上記 (1) で定義された基であり、 $R^{3'}$  が上記 (24) に定義された基である、上記 (24) 記載の化学式 (IV) の化合物およびその塩。

(28)  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $X$  および  $Y$  が上記 (1) で定義された基である上記 (24) 記載の化学式 (V) の化合物およびその塩。

(29)  $R^1$  および  $R^3$  が上記 (1) で定義された基である上記 (24) 記載の化学式 (VI) の化合物およびその塩。

(30)  $3-R^{3'}-5-(R_2CO)-2$ 、2-ジ低級アルキル-4- $(R^0-Z)$  オキサゾリジン (オキサゾリジンのケトン誘導体) またはその塩 (式中  $R^0$ 、 $R^2$  および  $Z$  が請求項 1 で定義された基であり、 $R^{3'}$  は請求項 1 で定義された  $R^3$  と同じ意味を示す。 )。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は置換複素環式基および連続したジカルボニル構造を有する新規アセトアミド誘導体、例えば 1-ピリミジニルアセトアミド化合物、1-ピラジニルアセトアミド化合物および 1-トリアジニルアセトアミド化合物等に関するものであり、これらの化合物又はその塩 (以下本化合物という) を有効成分とするプロテアーゼ阻害剤は肥満細胞や好酸球等の白血球活性化抑制作用、アンジオテンシン産生抑制作用等を有し、例えば喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大、血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎及び腎不全を治療又は予防する薬剤として期待される。

本明細書においては、特に断りのある場合を除いて、以下のような定義が用いられている。

基 A はハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基およびハロゲン置換低級アルキル基から選択される基を示す。

基 B は  $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONR_bR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bCHO$ 、 $NR_bCO$ 、 $SO_2OR_a$ 、 $SO_2R_a$ 、 $CONR_bSO_2R_a$  および  $P(O)(OR_a)_2$  よりなるから選択される基を示す。

R<sub>a</sub>~R<sub>e</sub>は独立に水素、低級アルキル、アリール（1-7C）アルキル、ヘテロアリール（1-7C）アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選ばれる基を示し、これらの内、アリールまたはヘテロアリのルの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有してもよい。

環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有してもよい。

基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル等のハロゲノ低級アルキル、2,2,2-トリフルオロエトキシなどのハロゲノ低級アルコキシ、メトキシアミノなどの低級アルコキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノなどのハロゲノ低級アルキルアミノ、R<sub>a</sub>R<sub>c</sub>N、R<sub>a</sub>R<sub>c</sub>N·O、R<sub>a</sub>O、R<sub>a</sub>、R<sub>a</sub>OCO、R<sub>a</sub>R<sub>c</sub>NCO、R<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>、R<sub>a</sub>S、および前記に定義された基Gを示す。

基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素、硫黄から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよく、例えば2価のベンゼン核であるフェニレン、2価のヘテロアリール核であるヘテロアリーレン、1,4-ビペラジーン-ジールおよび2価のC1~6の直鎖または分岐鎖の脂肪族架橋基例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレンあるいは環状の脂肪族架橋基例えばシクロヘキシレン、1,4-シクロヘキサジエニレンなどが挙げられる。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

アルキルおよびアルコキシなどにおけるアルキル鎖は直鎖ならびに分岐鎖の両方あるいは環状のアルキルを示し、炭素数は1ないし20が好ましい。

低級アルキルおよび低級アルコキシは炭素数が1から6までを有する分枝または直鎖の基を示す。低級アシロキシはカルボニル基に結合するアルキル鎖の炭素数が1から約6までのものを示す。アリールはフェニル基およびオルト位で縮環した、少なくとも1環が芳香環である9から10個の環構成原子から形成される炭素環および複素炭素環基を示す。ヘテロアリールは炭素、酸素、窒素および硫黄からなるグループから選択される2から4個の異原子を含み、5から6個の環構成原子から形成される単環の芳香環あるいはオルト位で縮環した約8から10

個の環構成原子から形成される複環複素環基を示す。

化学式(I)中「\*」で示したキラル中心の位置で非対称に置換された炭素原子により、化学式(I)で表される化合物は単一の光学活性体、あるいはラセミ体として存在する。化学式(I)の化合物がさらに1つのキラル元素を有する場合は、化学式(I)で表される化合物は単一のジアステレオマー、あるいはジアステレオマーの混合物として存在する。これらは、いずれも単離し得る可能性がある。本発明においては化学式(I)の化合物として個々のジアステレオマーからジアステレオマー混合物まで含み、さらに化学式(I)の化合物として個々のエナンチオマーからエナンチオマーの混合物までを全て包含するものである。

当業者には理解されるように、化学式(I)の連続したジカルボニル構造は溶媒和物、特に水和物として存在する場合がある。従って化学式(I)の化合物に関する溶媒和物は本発明に包含される。

化学式(I)の化合物は上記溶媒和物の他にも、例えば溶媒和物の互変異性体等のように様々な多型を示す場合がある。従って本発明に於いては、どのような多型、ラセミ体、光学活性体または溶媒和物であれ、キモトリブシン様酵素に対して阻害作用を有する化合物は、その全てを包含する。

以下の項目に基の具体的な例示を行うが、それらは単なる例示であり、それらに限定されるものではない。

好ましい基Aとしてはフッ素、塩素、臭素、ニトロ、水酸基、メチル、エチル、メトキシである。

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>またはR<sub>3</sub>としては例えば水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル等の低級アルキル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のアリール(1-7C)アルキル、ビリジルメチル、ビリジルエチル、ビリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピルなどのヘテロアリール(1-7C)アルキル、フェニル、ハロゲン置換フェニル等のアリール、ビリジル、ビリミジニル、フリルおよびチエニルなどのヘテロアリールである。

基Bまたは基DなどにおけるOR<sub>4</sub>としては例えばヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、ビリジルメチルオキシ、フェノキシ、ビリジルオキシ、ピロリジノオキシ等、である。

基Bまたは基Dなどにおける $\text{C O O R}$ 。としては例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ビリジルメチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル等である。

基Bまたは基Dなどにおける $\text{C O N R}_2$ 。R。としては例えばジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等である。

基Bまたは基Dなどにおける $\text{N R}_2$ 。R。としては例えばモノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等である。基Bなどにおける $\text{N R}_2$ 。C H Oとしては例えばホルミルアミノ、ホルミルメチルアミノ等である。基Bなどにおける $\text{N R}_2$ 。C O R。としては例えばメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、メチルカルボニルメチルアミノ等である。基Bなどにおける $\text{S O}_2$ 。O R。としては例えばスルホン酸基等があげられる。基Bなどにおける $\text{S O}_2$ 。R。としては例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 $\alpha$ -ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ビリジルスルホニル、ビリジルメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等である。

基Bなどにおける $\text{C O N R}_2$ 。S O<sub>2</sub>。R。としては例えばメチルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、フェニルメチルアミノスルホニルカルボニル等があげられる。基Bなどにおける $\text{P (O) (O R)}_2$ としては例えばジエチルホスホノ、ジフェニルホスホノ、ジベンジルホスホノ等があげられる。基Bとして好ましい基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、フェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ビリジルメチルオキシ、ビリジリエチルオキシ、ビリジプロピルオキシ、フリルメチルオキシ、フリリエチルオキシ、フリルプロピルオキシ、ビリジロキシエチルオキシ、ビリジロキシプロピルオキシである。

基Gとしては、例えば、5ないし6員環のヘテロアリールまたは5ないし6員

環のヘテロ原子を含む脂肪族環式基が挙げられ、好ましい基は、4-モルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルおよび2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、2-ビリジルオキシである。

基Dとして好ましい基は水素、メチル、シクロヘキシル、フェニル、ビリジル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルオキシ、メチルオキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、フェニルメチルアミノ等である。

R<sup>3</sup>におけるD(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・COとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ビバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ビリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリルなどをあげることができる。

R<sup>3</sup>におけるD・CO・E・COあるいはD・SO<sub>2</sub>・E・COであるアシル基としては4-[1-(4-モルホリン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、などをあげることができる。

R<sup>3</sup>におけるD(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・SO<sub>2</sub>としてはたとえばトルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ビリジルスルホニル、ビリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、t-ブチルアミノスルホニル、フェニルアミ

ノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニルなどをあげることができる。

$R^3$ における  $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$  としてはベンゾイルアミノスルホニル等をあげることができる。

$R^3$ における  $R, R, N \cdot CS$  で示されるチオウレアとしてはメチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニルなどをあげることができる。

$R^0$ として好ましい基はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから4つまでの置換基を有する場合がある。

$R^1$ として好ましい基はフェニル、フリル、チエニルまたはピリジルであり、これらの環上には基Aで定義される置換基を一つまたは二つ有する事がある。

$R^2$ として好ましい基は(1~4C)アルキル、アリール(1~3C)アルキルおよび既に定義された基Gを置換基として有するG(1~3C)アルキルである。より望ましいものはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ピリジルメチル、ピリジリエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリリエチル、フリルプロピル、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリジルオキシプロピル、あるいは4位にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジルまたはピリジルメチルから選択される置換基を有することがあるピペラジン-1-イル-(1~3C)アルキル、ピペリジン-1-イル-(1~3C)アルキル、4-モルホリン-4-イル-(1~3C)アルキル、2-ピリジルオキシ(1~3C)アルキル、ピロリジン-1-イル-(1~3C)アルキル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル-(1~3C)アルキル、メトキシカルボニル(0~3C)アルキル、エトキシカルボニル(0~3C)アルキル、プロピルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ブチルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ベンジルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、t-ブトキシカルボニル(0~3C)アルキル、フェニルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ニトロフェニルオキシカル

ルボニル (0 ~ 3 C) アルキル、プロモフェニルオキシカルボニル (0 ~ 3 C) アルキルである。さらに好ましいものは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル- (1 ~ 3 C) アルキル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル- (1 ~ 3 C) アルキル、2-ピリジルオキシ (1 ~ 3 C) アルキル、エトキシカルボニル (0 ~ 3 C) アルキル、4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル (1 ~ 3 C) アルキルである。

R<sup>3</sup>として好ましい基は、水素、ホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ト-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリル、4-[1-(4-モルホリン-4-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ト-ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、ト-ブチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニル、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニル (ここでフェニルまた



はヘテロアリーールを部分構造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上に有する事がある)、あるいはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンジル、フェネチル、チアゾリル、ピリジルメチル、5-テトラゾリルメチルである(ここでフェニルまたはヘテロアリーールを部分構造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上に有する事がある)。

XおよびYとして好ましい元素は炭素または窒素である。

Zとして好ましい基は炭素数1ないし3のポリメチレン基であり、より好ましくはメチレン基である。

(1-8C)の直鎖および分岐鎖アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、イソアミル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルである。また環状アルキルとして特に有用な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。アリーール(1-7C)アルキル、ヘテロアリーール(1-7C)アルキルにおけるアルキレンに関して有用な基はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびヘプタメチレンである。アリーールとして特に有用な基はフェニルである。ヘテロアリーールとして特に有用な基はピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルである。好ましいアリーール(1-7C)アルキルとしてはフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルイソプロピル、フェニルブチル、フェニルイソブチル、フェニルアミル、フェニルイソアミル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチルなどがあげられ、ヘテロアリーール(1-7C)アルキルにおける好ましいものとしては、ヘテロアリーールがピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルの場合にもフェニル基の場合と同様なものが挙げられる。

低級アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびイソペンチルである。低級アルコキシ基として特に有用な基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシおよびブトキシである。ハロゲンとして特に有用な基はフッ素、塩素および臭素である。

化学式(I)の化合物の特別のグループは、 $R^0$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、およびZが

上記したものいずれかで、 $R^1$ がフェニルである。

より特定した化学式(I)の化合物の特別なグループの1つは 各記号が下記の意味を示す化合物である。

$R^0$ はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオルメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

$R^1$ はフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを独立に一つ以上有する事がある。；または $R^1$ は $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONR_bR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bCHO$ 、 $NR_bCOR_a$ 、 $SO_2OR_a$ 、 $SO_2R_a$ 、 $CONR_bSO_2R_a$ および $P(O)(OR_a)_2$ よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

$R^2$ はビリジリオキシ(1~4C)アルキルを示す。

$R^3$ は水素；または $R^3$ は(i) $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ あるいは(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、あるいは $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ および $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基、(ここで基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、 $COOR_a$ 、 $CONR_bR_c$ 、 $NR_bR_c$ または定義された基Gを示す；または $R^3$ は、 $R_bR_cN \cdot CS$ で示されるチオウレア；また基Eは独立に、フェニル、ヘテロアール、1,4-ピペラジンジール、シクロヘキシル、1,4-シクロヘキサジエニルを示す)；または $R^3$ は $R_a$ である。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Zは $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立に $R_a$ 、 $R_b$ で置換されてもよい。

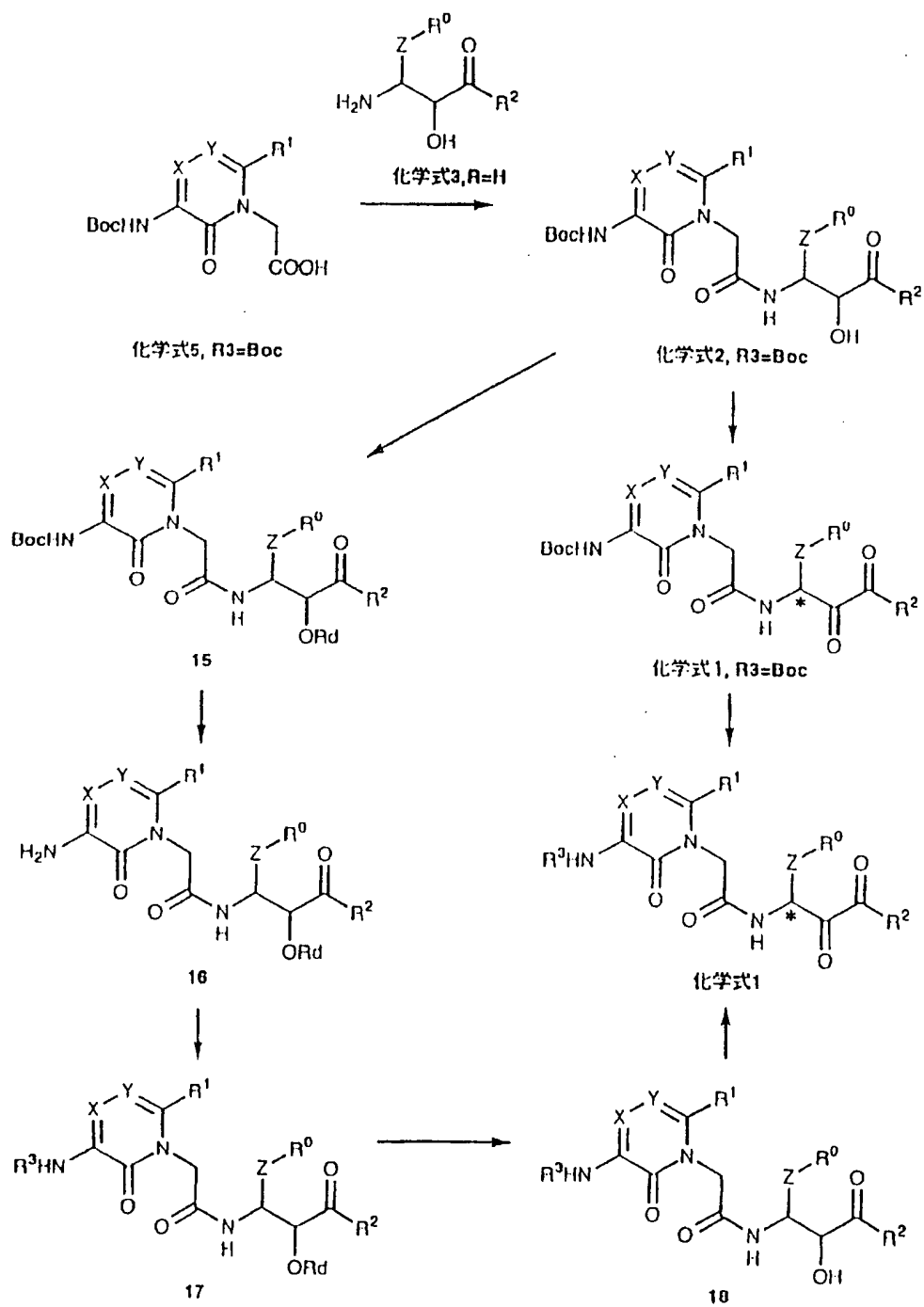
より特定した化学式(I)の化合物の特別なグループは、 $R^0$ がフェニル基(フェニル基は独立に1つまたは2つのハロゲン、水酸基またはメチル基を有する事がある)、 $R^2$ がメチル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル-プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピル、4-メチルピペラジン-1-イル-プロピル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル-プロピル、

2-ピリジルオキシプロピル、 $R^3$ が水素、ホルミル、XおよびYは無置換の炭素または窒素、Zが無置換のメチレン基である。さらに特定すれば、 $R^3$ はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルである。

また化学式(I)の化合物の薬理学的に許容される塩としては特に限定はなく、例えば化学式(I)の化合物が酸性化合物のときはその薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または第一ないし第三級低級アルキルアミン等の薬剤学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；(B)化学式(I)の化合物が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸例えば塩酸、硫酸、スルホン酸、リン酸等の酸を用いる事により生成する酸付加塩等が挙げられる。

化学式(I)の化合物は、構造的に類似した複素環式化合物やペプチド化合物の製造のための化学的技術のなかで、既知の工程を含む方法によって製造する事ができる。例えば、次のスキーム1に示すように、化学式5もしくはそのカルボキシ基の活性誘導体と化学式3の $R^3$ が水素の化合物とを縮合し、化学式(II)を導き、それを酸化し、必要に応じてアミノ基の保護基(スキーム1ではBoc(tert-ブチルオキシカルボニル))を脱離し、目的物である化学式(I)の化合物を得る。

## スキーム 1



化学式(V)もしくはそのカルボキシル基の活性誘導体と化学式(III)の $R^3$ が水素の化合物との縮合は不活性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒もしくはそれらと非極性溶媒との混合溶媒中で、例えば0℃ないし80℃程度の温度好ましくは0℃ないし40℃程度の温度で0.5時間ないし50時間程度反応させればよい。反応の際の化学式(V)もしくはそのカルボキシル基の活性誘導体と化学式(III)の $R^3$ が水素の化合物とのモル比は化学式(II I)の化合物を理論量よりやや過剰に使用するのが好ましいが、化学式(V)の化合物1モルに対して化学式(III)の化合物を0.5ないし5倍量程度の範囲で自由に変えることができる。

特に、 $R^3$ が水素以外の基である化合物を得るには化学式(II)の水酸基を保護基 $R^d$ で保護した化学式(XV)とし、そのアミノ基の保護基(スキーム1では $Boc$ )を、例えば塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液中で脱離した化学式(XVI)とし、次に保護基 $R^3$ の基を、基の種類に応じた常法によって導入し、化学式(XVII)とする。化学式(XVIII)の水酸基を脱保護し、化学式(XVIII)とし、酸化すれば目的の化学式(I)の化合物を得る。なお化学式(XV)の $R^d$ はヒドロキシ基の保護に使用される保護基であればいずれでもよく、通常 $R^3$ の定義であげられたアシル基等が使用される。好ましくは次のアミノ基の保護基の脱離の際、除去されない保護基を選択するのがよい。

当業者にとっては明らかなように、出発物質の合成には様々な合成経路をとることが可能である。

例えば、化学式(III)の化合物またはその塩は、対応するオキサゾリジンのケトン誘導体に対して、常法によりアミノ基の脱保護反応およびオキサゾリジンの開環反応を行うことにより、化学式(III)に対応する化合物またはその塩を容易に得ることができる。尚、化学式(III)において $R^3$ は $R^3$ とは独立に、 $R^3$ と同じ意味を示し、化学式(V)または(VI)の化合物との縮合のときを除き、 $R^3$ のところで定義したアシル基などの保護基が好ましい。また、該オキサゾリジンのケトン誘導体は、次の(1)～(4)の工程に示すように合成することが出来る。

(1) R. NishizawaらによりJ. Med. Chem., 20(4), 510-515. に報告された方法に従い、アミノ酸を原料として3-アミノ-

2-ヒドロキシ-4-置換又は非置換フェニル酪酸を容易に合成することができる。

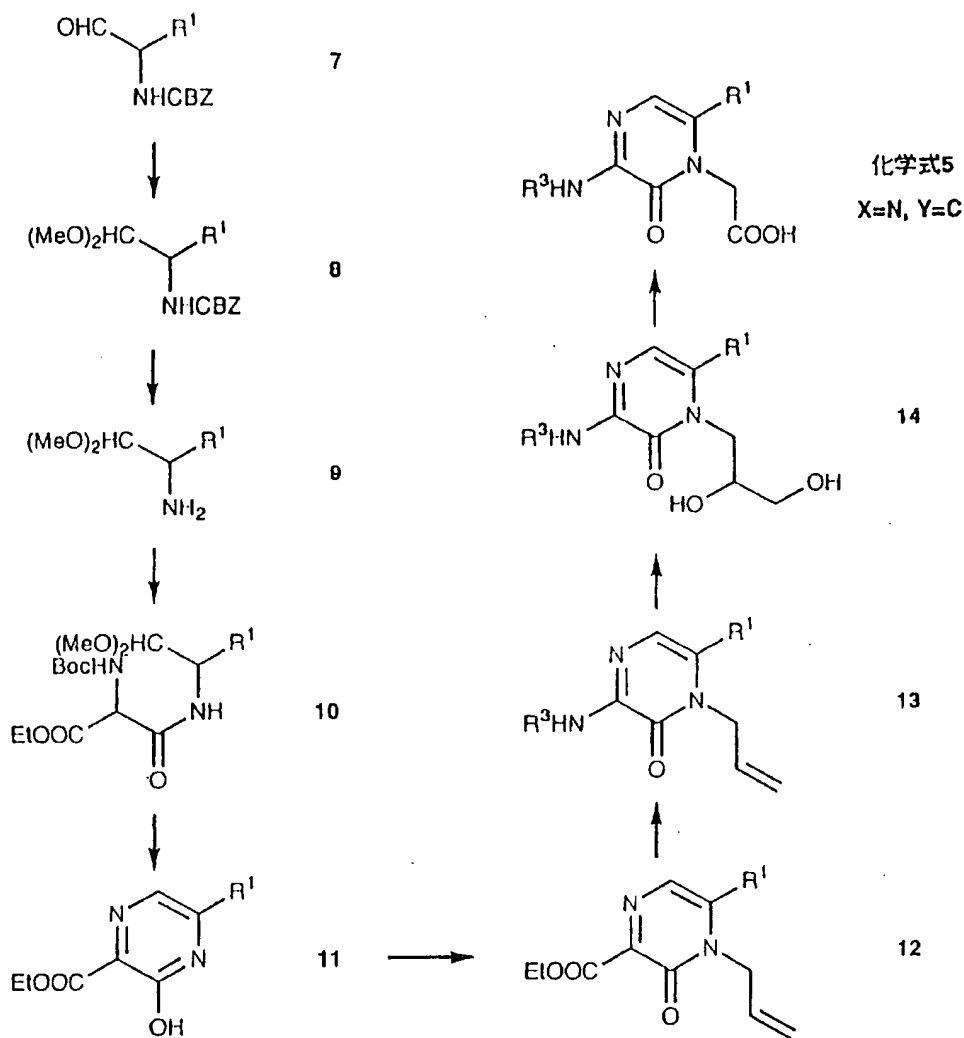
原料として使用するアミノ酸は市販品、例えば置換又は非置換フェニルアラニンなどを用いることができる。また市販品として入手できない場合には既存のアミノ酸合成反応、例えば市販のアセトアミドマロン酸エステルおよび置換ベンジルクロライドとの縮合反応を行った後、エステルの加水分解とそれに引き続く脱炭酸反応、およびアミノ基の脱保護反応を行うことにより望みのアミノ酸、例えば芳香環上に置換基の導入された置換フェニルアラニンなどを得ることが可能である。

(2) 得られた3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換又は非置換フェニル酪酸の3-アミノ基を適当な保護基、例えば $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル基などで保護した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩と通常の縮合反応を用いて縮合することにより、3-N-保護アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換又は非置換フェニル酪酸-N, O-ジメチルヒドロキシルアミドへ導くことができる。

(3) 得られたアミドを常法、例えば2, 2-ジメトキシプロパン中、触媒量のp-トルエンスルホン酸処理などの方法を用いることにより、3-N-保護-5-(N-メトキシ-N-メチル)カルバモイル-2, 2-ジメチル-4-置換又は非置換フェニルメチルオキサゾリジンが容易に得られる。

(4) 得られたアミドは、当業者にとっては明らかなように活性アミドとして知られている。従って、以下の操作を行うことにより容易にケトン体へ導くことができる。具体的には、オキサゾリジンを既存の反応、例えば前述の特開平8-143517号公報に開示されている方法を応用し、アルゴン雰囲気下、不活性溶媒中における基R<sup>2</sup>に対応するグリニャール試薬での処理などを行うことによりN, O-ジメチルヒドロキシルアミノ基を基R<sup>2</sup>に置換し、基R<sup>2</sup>を導入したオキサゾリジンのケトン誘導体を合成することができる。得られたオキサゾリジンのケトン誘導体は下記化学式(XXV)で表すことができる。

## スキーム 2



D. H. Richらにより J. Org. Chem. 43 (18), 3624-3626 (1978) 誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式(VII)で示されるアルデヒドを容易に合成する事ができる。このアルデヒドを、酸触媒下に適当なアルコール（この場合はメタノール）と処理する事により、化学式(VIII)で示される化合物へ導く事ができる。化学式(VIII)のベンジルオキシカルボニル基を既存の方法で加水素分解することにより、化学式(IX)で示される化合物への変換が可能である。化学式(IX)のアミンと  $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノマロン酸モノエステルとを常法により縮合する事により、容易に化学式(X)の化合物を得る事ができる。

H. Taguchiらによって、Peptide Chemistry, 160-172 (1995) 誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式(X)の閉環反応を行い、化学式(XI)で示される化合物へ変換する事が出来る。化学式(XI)の化合物をアルキル化剤例えば臭化アリルの存在下に適当な塩基と処理する事により化学式(XII)で示される1, 6-ジ置換-2-ピラジノン-3-カルボキシレートを作成する事が可能である。

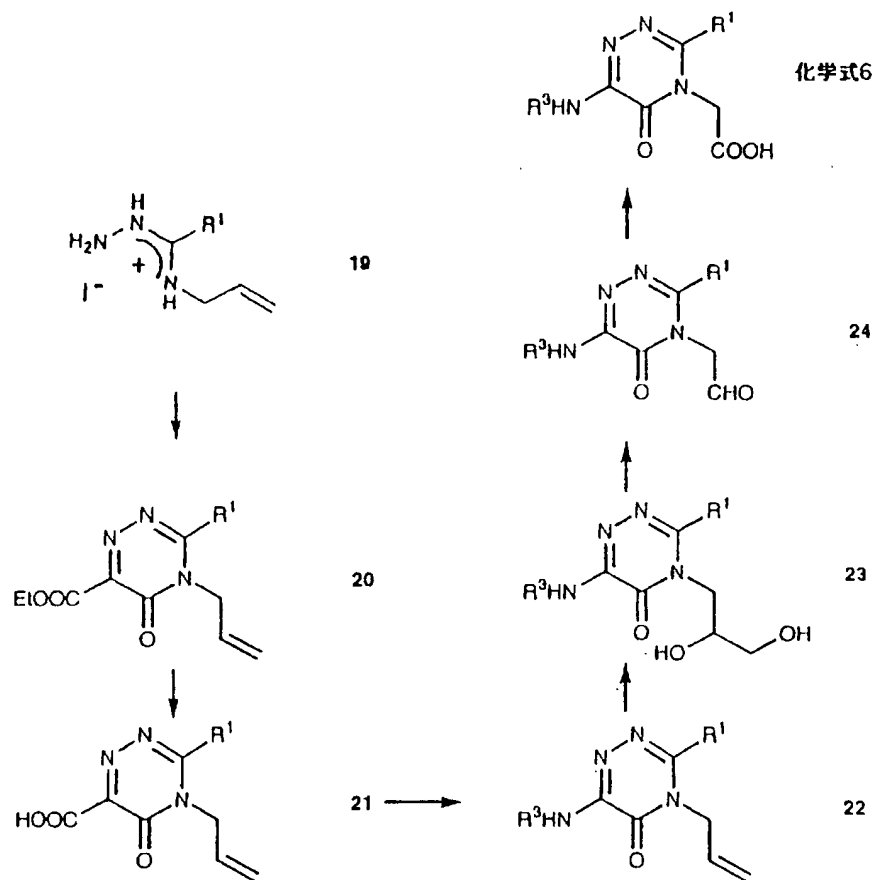
化学式(XII)で示される化合物のカルボキシル保護基を常法により加水分解することによって、容易にカルボン酸へ変換できる。このカルボン酸を精製するか、場合によっては精製する事無く、既存の反応、例えば不活性溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンなどのような適当な塩基と処理する事により対応するイソシアネートを発生する事ができる。簡便な方法としては、例えばt-ブチルアルコールの存在下に反応を行う事により、R<sup>3</sup>がt-ブチルオキシカルボニル基である化学式(XIII)の化合物などを容易に合成できる事は、当業者にとっては明かな事である。

化学式(XIII)で示される化合物から化学式(V)で示される化合物への変換は、常法により3工程で行う事ができる。即ち、化学式(XIII)で示される化合物をN-メチルモルホリン-N-オキシドなどの共酸化剤の存在下に触媒量の四酸化オスミウムを用いて化学式(XIV)で示されるジオールへ変換が可能である。次いで、化学式(XIV)で示される化合物を過ヨウ素酸ナトリウムで処理した後、亜塩素酸ナトリウムなどの酸化剤で処理する事により容易に化学式(V)の化合物へ導く事ができる。

化学式(V)で示される中間物質ピリミジン-6-オン-1-酢酸(化学式(V)においてXが炭素、Yが窒素)は例えば特開平5-286946等により公知であり、公知でない化合物も文献記載の方法もしくは上記の方法に準じて製造できる。化学式(VI)で示される中間物質トリアジン-6-オン-1-酢酸はスキーム3に示した経路で合成する事ができる。



## スキーム 3



H. J. MetzおよびH. NeunhoefferによりChem. Ber. 115, 2807-2818 (1982)誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式(XIX)で示されるアミドラゾンを合成する事が可能である。このアミドラゾンを単離・精製する事無く、適当な塩基の存在下にジエチルケトマロネートとの環化反応を行う事により、化学式(XX)で示される1,2-ジ置換-6-トリアジノン-5-カルボキシレートへ導く事ができる。化学式(XX)のカルボキシル保護基を既存の方法で加水分解することにより、化学式(XXI)で示される1,2-ジ置換-6-トリアジノン-5-カルボン酸への変換が可能である。

化学式(XXI)のカルボン酸は、既存の反応、例えば $\alpha$ -ブチルアルコールの存在下にジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンなどのような適当な塩基と処理する事により化学式(XXII)で示す化合物（ここに記述した例の場合、 $R^3 = \alpha$ -ブチルオキシカルボニル基）へと変換する事が出来る。この変換は、イソシアネートを経由して生じる事が知られており、従って、例えば $\alpha$ -ブチルアルコールの代わりにアミンなどを用いれば、 $R^3$ が対応する尿素型の化合物などへの変換も容易に行える事は、当業者にとっては明かな事である。

化学式(XXII)で示される化合物から化学式(VI)で示される化合物への変換は、化学式(XIII)で示される化合物から化学式(V)で示される化合物への変換と同様の方法によって行う事ができる。

上記した化学式(I)の化合物の製造のための工程や中間体も本発明の有する別の側面であり、以下に示す工程によって示されている。ここで用いられる基の類別は、先に定めた通りである。

#### (A) 化学式(II)で表されるアルコールのカルボニルへの酸化反応件

化学式(II)の化合物の酸化はヒドロキシル基のカルボニル基への酸化の際使用される常法に従って行うことができるが、副反応が少ない方法を選択するのが好ましい。通常不活性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒もしくはそれらの混合溶媒中で、好ましくは過剰の酸化剤の存在下に、マイナス10度ないし100度℃の範囲の温度好ましくは10度℃ないし50度℃程度の温度より好ましくは室温程度

で酸化することにより得ることができる。好ましい酸化剤としては、過剰のジメチルスルホキシドおよび水溶性カルボジイミドをトリフルオロ酢酸ピリジニウムを触媒とし用いるもの；オキサリクロリド、ジメチルスルホキシドおよび三級アミンの三者を併用するもの；塩化メチレン中でクロロクロム酸ピリジニウムを用いるもの等をあげることができる。

もし酸化を行う反応条件においてアミノ基が安定でない場合には、酸化を行う前に $R^3$ としてアミノ保護基の導入と、酸化後の保護基の除去が望ましいか、あるいは必要となる。

(B) 遊離のアミノ基を含む化学式(I)の化合物の合成。

慣用的なアミノ保護基を持つ対応する化合物からアミノ保護基を慣用的な方法で除去すればよい。慣用的な除去法としては、例えば1,4-ジオキサンのような不活性溶媒中で塩化水素などの強酸処理による除去；メタノール中、p-トルエンスルホン酸共存下による加熱処理による除去などをあげることができる。これらの反応はマイナス10度ないし100度 $^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度好ましくは10度 $^{\circ}\text{C}$ ないし50度 $^{\circ}\text{C}$ 程度の温度より好ましくは室温程度で行うことができる。

以下の化合物は前記した化学式5もしくはそのカルボキシル基の活性誘導体と $R^{3'}$ が水素である化学式(III)との縮合によって得ることもできるが、下記の方法によって得ることもできる。

(C)  $R^3$ がアシル基である化学式(I)の化合物の合成。

化学式(V)における $R^3$ が $\alpha$ -ブトキシカルボニル基である化合物から該 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基を除去し、 $R^3$ が水素で、一級アミノ基を有する化学式(I)の化合物を得、該一級アミノ基をアシル化することによっても得ることができる。簡便な方法は、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中でアシル基に対応する酸ハロゲン化物を用いるアシル化である。他の有用な方法としては対応するカルボン酸とカップリング試薬例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドおよびその塩等を使用することによる縮合反応などをあげることができる。。

(D)  $R^1$ または $R^2$ 上にまたは $R^2$ が基 $\text{COOR}_a$ 、 $\text{CONR}_b\text{R}_c$ を有する化学

式(I)の化合物を合成件

基  $\text{H O R}_a$ 、 $\text{H N R}_b \text{R}_c$  を有する化合物と、 $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  上に基  $\text{C O O H}$  (あるいは、その活性化誘導体) を有する化学式(I)に対応する化合物との縮合反応によるアシル化によっても得ることができる。

(E)  $\text{R}^3$  がスルホニル基である化学式(I)の化合物の合成件

$\text{R}^3$  が水素であり、フリーのアミノ基を有する化学式(I)の化合物を目的化合物に対応するスルホニルクロリドによりスルホニル化することにより得ることができる。この場合、室温または氷冷下において三級アミンの存在下にテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で反応を行う事ができる。スルホニルクロリドが市販品として入手できない場合には、公知の従来法により望みのスルホニルクロリドを合成すればよい。

(F)  $\text{R}^3$  が、水素を除く  $\text{R}_d$  であるような化学式(I)の化合物を合成するための、ハロゲン、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシのような通常の脱離基  $\text{L}$  を有する  $\text{R}_d - \text{L}$  を持つ化合物の脱離基  $\text{L}$  の、 $\text{R}^3$  が水素である化学式(I)のアミン化合物による慣用的な置換反応。

(G)  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  のうち少なくとも1つがアリールまたはヘテロアリールの環上に置換基として水酸基を持つような化学式(I)の化合物を合成するための、アリールまたはヘテロアリール基に低級アルコキシ置換基または低級アシルオキシ置換基などを有する化学式(I)に対応する化合物のアルキルエーテルまたはアシルオキシエステルの開裂反応。

簡便な方法としては、アシルオキシ基の酸またはアルカリ条件下での加水分解反応などがある。

(H)  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  がカルボキシル置換を有するかまたは  $\text{R}^2$  がカルボキシル基(基  $\text{C O O R}_d$  の  $\text{R}_d$  が水素)である化学式(I)の化合物の合成。

対応するカルボキシル基のエステル化合物からエステル基を除去することにより得ることができる。この反応としては、水酸化ナトリウムなどのアルカリによる加水分解や、ベンジルエステルの場合における加水素分解およびメーブチルエステルの酸性条件における分解などがある。

(I)  $\text{R}^3$  が基  $\text{R}_d \text{R}_e \text{N C O}$  または  $\text{R}_d \text{R}_e \text{N C S}$  であり、 $\text{R}_d$  が水素の場合の化学

式(I)の化合物の合成。

化学式 $R^1NCO$ または $R^1NCS$ で示される基に対応するイソシアナートまたはチオイソシアナートで、フリーのアミノ基を有する化学式(I)のアミノ基を常法によりアシル化することにより得ることができる。

(J)  $R^2$ がアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルである化学式(III)の化合物の合成。

カルボキシル基あるいは、その活性化誘導体を有する化学式(III)に、 $R^2$ に対応する基を有する、アルキルグリニャール試薬、アリールアルキルグリニャール試薬またはヘテロアリールアルキルグリニャール試薬を反応させ、アルキル化することにより得ることができる。

(K) 一般的な化学式(I)または(II)の化合物の合成。

化学式(V)あるいは化学式(VI)の化合物（あるいは、その構造式中に有する $COOH$ の活性化誘導体）と、 $R^3$ が水素である化学式(IV)あるいは化学式(III)の化合物とを常法により縮合することにより得ることができる。

(L) 尚、上記(C) (D) (E) (F) (G) (H) および (I) は、化学式(I)に対応する化合物を得るための反応であるが、この方法に準じて、中間物質である化学式(III) (IV) (V) (VI)において同様な基を有する化合物を得ることができる。それらの中間物質を縮合させれば化学式(I)に対応する化合物を同様に得ることができる。これまでに述べた合成工程の全ての部分に関して、保護基を用いる事が望ましい場合がある。この保護基は最終生成物あるいは目的物が合成された段階で除去する事ができる。当業者には明らかなように、本発明の出発物質および最終生成物を導く一連の工程は、縮合の方法、保護基の除去法などに関して適切な配慮をすれば、変更する事が可能である。

上記のようにして得られた化学式(I)の化合物のうち、好ましい化合物としては、前述の化合物番号72、73、74、75、76、77、78、79、80、82などがあげられる。特に好ましくは79、82などがあげられる。

また、化学式(V)の化合物のうち、好ましい化合物としては、3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-1, 2-ジヒドロ-6-フェニル-1-ピラジニル酢酸（化学式(V)においてXが窒素、Yが炭素、 $R^3$ が*tert*-ブチルオ

キシカルボニル、 $R^1$ がフェニル）、

5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸（化学式(V)においてXが炭素、Yが窒素、 $R^3$ が $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、 $R^1$ がフェニル）、

5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1,3,4-トリアジニル酢酸（化学式(V)においてX、Yがともに窒素、 $R^3$ が $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、 $R^1$ が水素）などがあげられる。

また、化学式(III)の化合物のうち好ましい化合物としては、次のものがあげられる。

(A) メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-酪酸

(B) メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-酪酸

(C) 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-プロパンアニリド

(D) 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-フェニルメチル-ブチルアミド

(E) 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-フェニルエチル-ブチルアミド

(F) メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルオキシフェニル)-酪酸

また、次の物も好ましい化合物としてあげられる。

(A) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルペンタン

(B) 2-アミノ-1,7-ジフェニル-3-ヒドロキシ-4-オキソヘプタン

(C) 2-アミノ-1,6-ジフェニル-3-ヒドロキシ-4-オキソヘキサン

(D) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルオクタン

(E) 2-アミノ-1,4-ジフェニル-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン

(F) 7-アミノ-3-ヒドロキシ-5-オキソ-8-フェニルオクタン酸

(G) 2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン

(H) 2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン

(I) 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン

(J) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(3-メチルフェニル)-4-オキソペンタン

(K) 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン

(L) 2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン

(M) エチル 2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソオクタン酸

(N) 2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソオクタン-(4-メチルピペラジン)アミド

(O) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-7-(4-モルホリン-4-イル)-4-オキソ-1-フェニルヘプタン

(P) 2-アミノ-7-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルヘプタン

(Q) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)ヘプタン

(R) メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

本化合物がキマーゼ阻害剤として用いられる場合は、単独または賦形剤あるいは担体と混合して注射剤、吸入剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、坐剤、点眼剤、貼付剤、軟膏剤、スプレー剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコース、マンニトール等の糖類が望ましい。経口剤の場合、でんぷん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等が望

ましい。

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが通常 0.1 ~ 100 重量% 好ましくは 1 ~ 98 重量% である。例えば注射剤の場合には、通常 0.1 ~ 30 重量%、好ましくは 1 ~ 10 重量% の有効成分を含むようにすることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に 5 ~ 100 重量%、好ましくは 25 ~ 98 重量% の有効成分を含む。

投与量は、患者の年齢、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療量は一般に、非経口投与で 1 ~ 100 mg / kg · 日、経口投与で 5 ~ 500 mg / kg · 日である。

本化合物は低毒性であり、また、いずれの化合物も連続投与による毒性の蓄積性が小さいことが特徴的である。例えば、本化合物をハムスターに 100 mg / kg の投与量で 1 日 2 回、3 週間経口投与しても何ら毒性の徴候はみられなかった。

以下に非限定的な実施例を記述して、本発明の説明を行う。特に断りの無い場合次の操作法を用いた。

- (1) 溶媒の濃縮はロータリーエバポレーターを用い、50℃以下の温度の湯浴上で 5 ~ 20 mmHg の減圧下に行った；
- (2) シリカゲルクロマトグラフィーは、富士シリシア製 (BW-820MH) を用いて行った；分取薄層クロマトグラフィーは Merck 社製 TLC プレート (シリカゲル 60F254、20 x 20 cm) を用い、0.25 mm 厚あるいは 0.5 mm 厚のものを必要に応じて使用した；溶出溶媒および展開溶媒の比率は、容量 / 容量で表した；
- (3) 融点は未補正で、(dec) は分解を示す；融点を記載した物質に関しては、実施例の方法で合成した物であり、同一の方法で合成した場合でも結晶多型を有する場合には、記載値と異なる融点を示す可能性がある；
- (4) 最終生成物は満足すべき核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを与えた；



NMRはVarian社製Gemini-200(200MHz)を用い、内部標準物質としてテトラメチルシラン(TMS)を基準としたppmで記載した；検出されたシグナルの形に関しては慣用的な略称を用いた；

(5) 質量(Mass)スペクトルはVG社製VG AutoSpecを用い、EI法あるいはFAB法で測定した；

(6) 赤外吸収(IR)スペクトルは日本分光株式会社製赤外分光光度計(A-202)を用い、標準物質としてはポリスチレンフィルムを用いた；

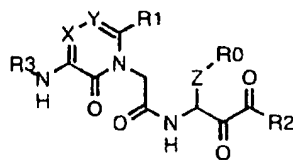
(7) 一般に反応の追跡にはTLCを用いた；反応時間に関しては単なる例示であり、必ずしも最適な時間を記載したものではない；

(8) 収量は説明上記載した物であり、必ずしも最適な方法で合成された物と一致する訳ではない；より大量の物質が必要な場合には、その物質の必要量を得るため、合成を繰り返した。

#### 実施例

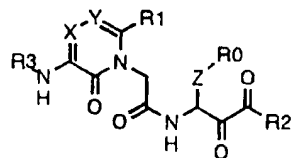
以下に本発明を実施例により説明するが、これにより限定されるものではない。以下の実施例で合成する化学式(I)の化合物(表1ないし表5)および化学式(I')の化合物(表6ないし表10)を表に示す。

表 1



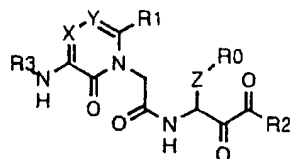
| 化合物番号 | R0 | R1 | R2        | R3    | X | Y | Z     |
|-------|----|----|-----------|-------|---|---|-------|
| 37    | Ph | Ph | Me        | Boc   | C | N | -CH2- |
| 38    | Ph | Ph | Me        | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 39    | Ph | Ph | -(CH2)3Ph | Boc   | C | N | -CH2- |
| 40    | Ph | Ph | -(CH2)3Ph | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 41    | Ph | Ph | -(CH2)2Ph | Boc   | C | N | -CH2- |
| 42    | Ph | Ph | -(CH2)2Ph | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 43    | Ph | Ph | n-Bu      | Boc   | C | N | -CH2- |
| 44    | Ph | Ph | n-Bu      | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 45    | Ph | Ph | Ph        | Boc   | C | N | -CH2- |
| 46    | Ph | Ph | Ph        | HCl·H | C | N | -CH2- |

表 2



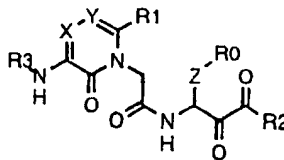
| 化合物番号 | R0          | R1 | R2                                     | R3    | X | Y | Z                  |
|-------|-------------|----|--|-------|---|---|--------------------|
| 47    | Ph          | Ph | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH  | Boc   | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 48    | Ph          | Ph | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH  | HCl·H | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 49    | 3-F-4-OH-Ph | Ph | Me                                     | Boc   | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 50    | 3-F-4-OH-Ph | Ph | Me                                     | HCl·H | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 51    | 3-F-Ph      | Ph | Me                                     | Boc   | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 52    | 3-F-Ph      | Ph | Me                                     | HCl·H | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 53    | 3-F-Ph      | Ph | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt | Boc   | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 54    | 3-F-Ph      | Ph | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt | HCl·H | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 55    | 4-F-Ph      | Ph | Me                                     | Boc   | C | N | -CH <sub>2</sub> - |
| 56    | 4-F-Ph      | Ph | Me                                     | HCl·H | C | N | -CH <sub>2</sub> - |

表 3

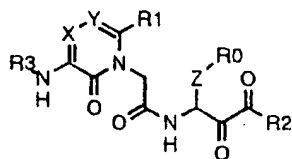


| 化合物番号 | R0           | R1 | R2  | R3    | X | Y | Z     |
|-------|--------------|----|-----|-------|---|---|-------|
| 57    | 4-Cl-Ph      | Ph | Me  | Boc   | C | N | -CH2- |
| 58    | 4-Cl-Ph      | Ph | Me  | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 59    | 3-Me-Ph      | Ph | Me  | Boc   | C | N | -CH2- |
| 60    | 3-Me-Ph      | Ph | Me  | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 61    | 3-Cl-Ph      | Ph | Me  | Boc   | C | N | -CH2- |
| 62    | 3-Cl-Ph      | Ph | Me  | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 63    | 2-F-Ph       | Ph | Me  | Boc   | C | N | -CH2- |
| 64    | 2-F-Ph       | Ph | Me  | HCl·H | C | N | -CH2- |
| 65    | 4-AcO-3-F-Ph | Ph | Me  | Boc   | C | N | -CH2- |
| 66    | Ph           | Ph | OMe | Boc   | N | C | -CH2- |
| 67    | Ph           | Ph | OMe | HCl·H | N | C | -CH2- |

表 4

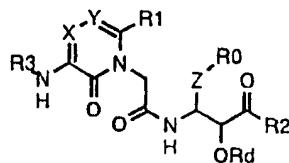


| 化合物番号 | R0     | R1 | R2 | R3     | X | Y | Z     |
|-------|--------|----|----|--------|---|---|-------|
| 68    | 3-F-Ph | Ph |    | Boc    | C | N | -CH2- |
| 69    | 3-F-Ph | Ph |    | 2HCl·H | C | N | -CH2- |
| 70    | Ph     | Ph |    | Boc    | C | N | -CH2- |
| 71    | Ph     | Ph |    | 2HCl·H | C | N | -CH2- |
| 72    | Ph     | Ph |    | Boc    | C | N | -CH2- |
| 73    | Ph     | Ph |    | HCl·H  | C | N | -CH2- |
| 74    | Ph     | Ph |    | Boc    | C | N | -CH2- |
| 75    | Ph     | Ph |    | 2HCl·H | C | N | -CH2- |



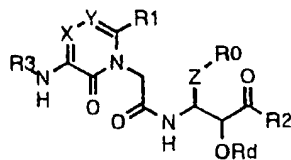
| 化合物番号 | R0 | R1 | R2 | R3  | X | Y | Z     |
|-------|----|----|----|-----|---|---|-------|
| 76    | Ph | Ph |    | Ac  | C | N | -CH2- |
| 77    | Ph | Ph |    |     | C | N | -CH2- |
| 78    | Ph | Ph |    |     | C | N | -CH2- |
| 79    | Ph | Ph |    | HCO | C | N | -CH2- |
| 80    | Ph | Ph |    | Ac  | C | N | -CH2- |
| 81    | Ph | Ph |    |     | C | N | -CH2- |
| 82    | Ph | Ph |    |     | C | N | -CH2- |

表 6



| 化合物番号 | R0           | R1 | R2           | R3  | Rd | X | Y | Z     |
|-------|--------------|----|--------------|-----|----|---|---|-------|
| 1     | Ph           | Ph | Me           | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 2     | Ph           | Ph | -(CH2)3Ph    | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 3     | Ph           | Ph | -(CH2)2Ph    | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 4     | Ph           | Ph | n-Bu         | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 5     | Ph           | Ph | Ph           | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 6     | Ph           | Ph | -(CH2)3COOEt | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 7     | 4-AcO-3-F-Ph | Ph | Me           | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 8     | 3-F-Ph       | Ph | Me           | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 9     | 3-F-Ph       | Ph | -(CH2)3COOEt | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 10    | 3-F-Ph       | Ph |              | Boc | H  | C | N | -CH2- |

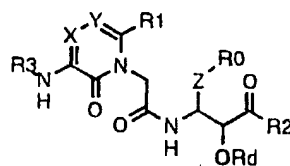
表 7



| 化合物番号 | R0          | R1 | R2  | R3  | Rd | X | Y | Z     |
|-------|-------------|----|-----|-----|----|---|---|-------|
| 11    | Ph          | Ph |     | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 12    | Ph          | Ph |     | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 13    | Ph          | Ph |     | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 14    | Ph          | Ph | OMe | Boc | H  | N | C | -CH2- |
| 15    | 4-F-Ph      | Ph | Me  | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 16    | 4-Cl-Ph     | Ph | Me  | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 17    | 3-Me-Ph     | Ph | Me  | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 18    | 3-Cl-Ph     | Ph | Me  | Boc | H  | C | N | -CH2- |
| 19    | 3-F-4-OH-Ph | Ph | Me  | Boc | H  | C | N | -CH2- |

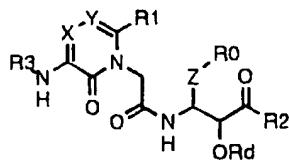


表 8



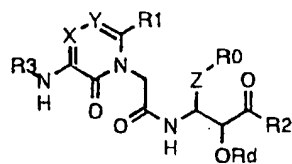
| 化合物番号 | R0     | R1 | R2 | R3     | Rd | X | Y | Z     |
|-------|--------|----|----|--------|----|---|---|-------|
| 20    | 2-F-Ph | Ph | Me | Boc    | H  | C | N | -CH2- |
| 21    | Ph     | Ph |    | Ac     | H  | C | N | -CH2- |
| 22    | Ph     | Ph |    | Boc    | Ac | C | N | -CH2- |
| 23    | Ph     | Ph |    | 2HCl·H | Ac | C | N | -CH2- |
| 24    | Ph     | Ph |    |        | Ac | C | N | -CH2- |
| 25    | Ph     | Ph |    |        | H  | C | N | -CH2- |
| 26    | Ph     | Ph |    |        | Ac | C | N | -CH2- |
| 27    | Ph     | Ph |    |        | H  | C | N | -CH2- |

表 9



| 化合物番号 | R0 | R1 | R2        | R3  | Rd | X | Y | Z     |
|-------|----|----|-----------|-----|----|---|---|-------|
| 28    | Ph | Ph |           | HCO | Ac | C | N | -CH2- |
| 29    | Ph | Ph |           | HCO | H  | C | N | -CH2- |
| 30    | Ph | Ph |           | Ac  | Ac | C | N | -CH2- |
| 31    | Ph | Ph |           | Ac  | H  | C | N | -CH2- |
| 32    | Ph | Ph | -(CH2)3Ph |     | Ac | C | N | -CH2- |
| 33    | Ph | Ph | -(CH2)3Ph |     | H  | C | N | -CH2- |
| 34    | Ph | Ph | -(CH2)3Ph | Boc | Ac | C | N | -CH2- |

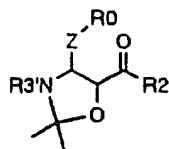
表 10



| 化合物番号 | R0 | R1 | R2 | R3 | Rd | X | Y | Z     |
|-------|----|----|----|----|----|---|---|-------|
| 35    | Ph | Ph |    |    | Ac | C | N | -CH2- |
| 36    | Ph | Ph |    |    | H  | C | N | -CH2- |

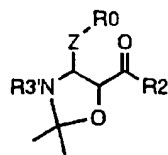
また各実施例で合成に使用した化学式(III)の化合物のための中間体であるオキサゾリジノンのケトン誘導体〔化学式(XXV)の化合物〕を表11ないし表12に示す。

表 1 1



| 中間体番号 | R0          | R2           | R3' | Z     |
|-------|-------------|--------------|-----|-------|
| 1     | Ph          | Me           | Boc | -CH2- |
| 2     | Ph          | -(CH2)3Ph    | Boc | -CH2- |
| 3     | Ph          | -(CH2)2Ph    | Boc | -CH2- |
| 4     | Ph          | n-Bu         | Boc | -CH2- |
| 5     | Ph          | Ph           | Boc | -CH2- |
| 6     | Ph          | -(CH2)3COOEt | Boc | -CH2- |
| 7     | 3-F-4-OH-Ph | Me           | Boc | -CH2- |
| 8     | 3-F-Ph      | Me           | Boc | -CH2- |
| 9     | 3-F-Ph      | -(CH2)3COOEt | Boc | -CH2- |
| 10    | 3-F-Ph      |              | Boc | -CH2- |

表 1 2



| 中間体番号 | R0      | R2 | R3' | Z     |
|-------|---------|----|-----|-------|
| 11    | Ph      |    | Boc | -CH2- |
| 12    | Ph      |    | Boc | -CH2- |
| 13    | Ph      |    | Boc | -CH2- |
| 14    | 4-F-Ph  | Me | Boc | -CH2- |
| 15    | 4-Cl-Ph | Me | Boc | -CH2- |
| 16    | 3-Me-Ph | Me | Boc | -CH2- |
| 17    | 3-Cl-Ph | Me | Boc | -CH2- |
| 18    | 2-F-Ph  | Me | Boc | -CH2- |

## 実施例 1

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド(化合物番号37)および2-(5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド塩酸塩(化合物番号38)の合成は、以下の通りに行った。

(1) (4*S*, 5*R*)-3-*t*-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-(1-オキソエチル)-4-フェニルメチルオキサゾリジン(中間体番号1)。

(4*R*, 5*S*)-3-*t*-ブチルオキシカルボニル-5-(*N*-メトキシ-*N*-メチル)カルバモイル-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(1.50 g、3.96 mmol)をテトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、-14℃の温度で臭素化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(0.9モル溶液、4.84 ml、4.36 mmol)を10分間で滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した後、反応溶液に飽和塩化アンモン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8/1~7/1)で精製し、目的物(1.29 g、収率98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.15-1.70(15H, complex)、2.00-2.20(3H, br. s)、2.70-3.30(2H, m)、4.16(1H, br. s)、4.13-4.14(1H, m)、7.12-7.39(5H, m)

同様の方法により表11ないし表12に示した中間体を合成した。目的物の物性値を以下に記載する。

中間体番号2: MS; *m/z* = 438 (*M*+1)

中間体番号3 : MS ;  $m/z = 321 (M+1)$

中間体番号4 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 0.83 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ )、1.11-1.33 (2H, m)、1.32-1.57 (2H, m)、1.10-1.60 (6H, m)、1.58 (9H, s)、2.15~2.52 (2H, m)、2.70-3.11 (1H, m)、3.22 (1H, dd,  $J = 2.9, 13.2 \text{ Hz}$ )、4.15-4.28 (1H, m)、4.30-4.48 (1H, m)、7.14-7.39 (5H, m)

中間体番号5 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.29-1.80 (15H, complex)、2.74-3.03 (1H, m)、3.22-3.47 (1H, m)、4.81 (1H, br. d,  $J = 9.7 \text{ Hz}$ )、5.01 (1H, br. d,  $J = 14.3 \text{ Hz}$ )、7.15-7.89 (10H, complex)。

中間体番号6 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.23 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、1.41-1.67 (15H, complex)、1.80 (2H, quint,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、2.24 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、2.34-2.73 (2H, m)、2.75-3.12 (1H, m)、3.20 (1H, dd,  $J = 3.3, 13.2 \text{ Hz}$ )、4.10 (1H, quint,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、4.18 (1H, br. s)、4.40 (1H, br. s)、7.16-7.36 (5H, m)

中間体番号7 : MS ;  $m/z = 368 (M+1)$

中間体番号8 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.12-1.66 (15H, complex)、2.13 (3H, s)、2.70-3.24 (2H, complex)、4.13 (1H, br. s)、4.30-4.53 (1H, m)、6.87-7.06 (3H, complex)、7.20-7.40 (1H, m)

中間体番号9 : 1.10-1.63 (15H, complex)、1.24 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、1.83 (2H, quint,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、2.27 (2H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、2.35-3.25 (4H, complex)、4.10 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、4.11-4.19 (1H, m)、4.27-4.55 (1H, m)、6.86-7.06 (3H, complex)、7.19-7.34 (1H, m)

中間体番号 10 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.10–1.70 (15 H, complex)、1.73–1.91 (2 H, complex)、2.11–2.70 (11 H, complex)、2.74–3.24 (2 H, complex)、3.40–3.50 (2 H, complex)、3.54–3.65 (2 H, complex)、4.10–4.23 (1 H, m)、4.25–4.55 (1 H, m)、6.86–7.04 (3 H, complex)、7.20–7.36 (1 H, m)

中間体番号 11 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.45–1.58 (15 H, complex)、1.60–1.75 (2 H, complex)、2.18 (2 H, br. t)、2.32 (6 H, br. t,  $J=4.8\text{ Hz}$ )、3.14–3.35 (2 H, complex)、3.59 (4 H, br. s)、4.26 (1 H, br. s)、4.42 (1 H, br. s)、7.18–7.35 (5 H, complex)

中間体番号 12 : 後に述べる。

中間体番号 13 : 後に述べる。

中間体番号 14 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.19–1.57 (15 H, complex)、2.11 (3 H, br. s)、2.70–3.20 (2 H, complex)、4.05–4.18 (1 H, m)、4.30–4.50 (1 H, m)、6.94–7.06 (2 H, complex)、7.09–7.29 (3 H, complex)

中間体番号 15 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.18–1.59 (15 H, complex)、2.12 (3 H, br. s)、2.70–3.21 (2 H, complex)、4.09 (1 H, br. s)、4.30–4.53 (1 H, m)、7.09–7.34 (4 H, m)

中間体番号 16 : 1.17–1.67 (15 H, complex)、2.06 (3 H, br. s)、2.32 (3 H, s)、2.70–3.07 (1 H, m)、3.18 (1 H, dd,  $J=3.0, 13.1\text{ Hz}$ )、4.10–4.27 (1 H, m)、4.32–4.54 (1 H, m)、6.95–7.13 (3 H, complex)、7.13–7.25 (1 H, m)



中間体番号 17 : MS ;  $m/z = 369 (M+1)$

中間体番号 18 :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  ; 1.53 (9H, s)、2.13 (3H, s)、2.85 (1H, br. s)、3.18 (1H, dd,  $J=3.2, 13.3\text{ Hz}$ )、4.09–4.17 (1H, m)、4.42 (1H, br. s)、7.21–7.33 (3H, complex)、7.21–7.33 (1H, m)

(2) 2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-(2R,3S)-(2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド (化合物番号 1)。

(4S,5R)-3-*t*-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-(1-オキソエチル)-4-フェニルメチルオキサゾリジン (1.29g、3.87mmol) を 4 規定塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 (29ml、116mmol) に溶解し、蒸留水 (2.9ml) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて、析出した固体を濾取した (950mg)。この固体は更に精製する事無く次の縮合反応に供した。

先の反応で得られた固体 (950mg) および 5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸 (1.42g、4.14mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) およびテトラヒドロフラン (5ml) の混合溶媒に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.03g、5.38mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (825mg、5.38mmol) および 4-メチルモルホリン (0.70ml、6.37mmol) を氷冷下にこの順に加えた後、室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホ

ルム／メタノール＝60／1～30／1）で精製し、目的化合物（1.39 g、収率65％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.53 (9H, s)、2.06 (3H, s)、2.56–2.81 (2H, s)、3.99 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ )、4.33 (1H, dd,  $J=2.5, 4.4\text{ Hz}$ )、4.40 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ )、4.52 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ )、4.64–4.82 (1H, m)、6.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )、7.05–7.57 (11H, complex)、8.73 (1H, s)

(3) 2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド (化合物番号37)。

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-(2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド (904.6 mg、1.74 mmol) をジメチルスルホキシド (6 ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸ピリジニウム (171.3 mg、890 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.00 g、5.23 mmol) をこの順に加え、6時間20分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール＝60／1) で精製し、目的物 (720.4 mg、収率80％) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.54 (9H, s)、2.33 (3H, s)、2.99 (1H, dd,  $J=8.0, 14.1\text{ Hz}$ )、3.22 (1H, dd,  $J=5.6, 14.1\text{ Hz}$ )、4.48 (2H, s)、5.17–5.31 (1H, m)、6.48 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )、6.99–7.53 (11H, complex)、8.71 (1H, s) ;

MS :  $m/z = 519$  ( $M+1$ )

(4) 2-(5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ビリミジニル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド塩酸塩(化合物番号38)。

2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-フェニル-1-ビリミジニル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド(623.4mg、1.2mmol)を4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(9ml、36.2mmol)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加えて析出した固体を濾取する事により、目的物(51.8mg、収率9%)を得た。

MS; m/z = 419 (M+1)

## 実施例2

2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロビリミジン-1-イル)-N-2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルメチル)ブチルアセトアミド(化合物番号49)の合成は以下の通りに行った。

(1) (2S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ)フェニル酪酸-N,O-ジメチルヒドロキシルアミド。

(2S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ)フェニル酪酸-N,O-ジメチルヒドロキシルアミド(2.15g、5.54mmol)を塩化メチレン(37ml)に溶解し、テトラフルオロホウ酸-N-フルオロ-3,5-ジクロロビリジニウム(オノダ・フロリネイトFP-B700、2.11g、8.31mmol)を加え、アルゴン雰囲気下に50℃で2日間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、塩化メチレンで希釈し、20%クエン酸水溶液および飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=

10/10/1)で精製し、目的化合物(686.8mg、収率30%)を得た。  
1H-NMR(CDC13): 2.73~2.98(2H, m)、3.15(3H, s)、3.46(3H, s)、3.67(1H, d, J=5.6Hz)、4.19(1H, d, J=5.5Hz)、4.31~4.47(1H, m)、4.97~5.12(3H, complex)、6.77~7.21(3H, m)、7.22~7.42(5H, m); MS: m/z=407(M+1)

(2)(2S, 3R)-3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ)フェニル酪酸-N, O-ジメチルヒドロキシルアミド。

(2S, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ)フェニル酪酸-N, O-ジメチルヒドロキシルアミド(674.8mg、1.66mmol)をメタノール(50ml)および4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(0.42ml)に溶解し、パラジウム黒(67mg)を加え、水素雰囲気下一晩攪拌した。触媒を濾別した後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を1, 4-ジオキサン(3.3ml)に溶解し、蒸留水(1.6ml)、炭酸水素ナトリウム(168mg、1.99mmol)および2炭酸ジ-tert-ブチル(435mg、1.99mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈した後、飽和塩化アンモン水溶液および飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=10/10/1)で精製し、目的化合物(557mg、収率90%)を得た。

1H-NMR(CDC13): 1.39(9H, s)、2.72~2.93(2H, m)、3.17(3H, s)、3.46(3H, s)、3.63(1H, d, J=5.9Hz)、4.14(1H, d, J=5.1Hz)、4.29~4.46(1H, m)、5.34(1H, d, J=3.4Hz)、6.74~7.19(3H, m)

(3) (4R, 5S) - 3-tert-ブチルオキシカルボニル-5-(N-メトキシ-N-メチル)カルバモイル-2, 2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルメチル)オキサゾリジン。

(2S, 3R) - 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ)フェニル酪酸-N, O-ジメチルヒドロキシルアミド (512.1 mg, 1.38 mmol) をトルエン (5.1 ml) に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン (1.69 ml, 13.8 mmol) および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (26 mg, 0.14 mmol) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、目的化合物 (346 mg, 収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.38~1.68 (15H, complex), 2.55~2.87 (1H, m), 3.02~3.25 (4H, complex), 3.32~3.64 (3H, complex), 4.54 (1H, br. d), 4.64 (1H, br. s), 5.37 (1H, br. s), 6.83~7.04 (3H, m)

(4) (4R, 5S) - 3-tert-ブチルオキシカルボニル-5-(1-オキソエチル)-2, 2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチルオキサゾリジン (中間体番号 7)。

(4R, 5S) - 3-tert-ブチルオキシカルボニル-5-(N-メトキシ-N-メチル)カルバモイル-2, 2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチルオキサゾリジン (424.4 mg, 1.03 mmol) をアルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、-30℃に冷却した。この溶液に臭素化メチルマグネシウム (0.9 モル、テトラヒドロフラン溶液、3.43 ml, 3.09 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温まで自然昇温し、30分後に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモン水溶液を加えて希釈した。

有機層を分配した後、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液をエバポレーターで減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、目的化合物（354.3 mg、収率94%）を得た。MS； $m/z = 368$ （ $M+1$ ）

（5）2-（5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル）-N-（（1R,2S）-2-ヒドロキシ-1-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）メチル-3-オキソ}ブチルアセトアミド（化合物番号19）。

（4R,5S）-3-tert-ブチルオキシカルボニル-5-（1-オキソエチル）-2,2-ジメチル-4-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）メチルオキサゾリジン（354.3 mg、0.96 mmol）を4規定塩化水素／1,4-ジオキサン（2.4 ml）に溶解し、蒸留水（0.24 ml）を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣にトルエンを加えて、再度減圧濃縮することにより、白色固体（256.9 mg）を得た。この化合物は更に精製する事無く、次の反応に供した。

上記反応によって得られた白色固体（256.9 mg）および5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸（334.4 mg、0.97 mmol）をジメチルホルムアミド（1.2 ml）およびテトラヒドロフラン（1.2 ml）の混合溶媒に溶解し、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（243 mg、1.27 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（194 mg、1.27 mmol）および4-メチルモルホリン（0.15 ml、1.50 mmol）をこの順に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、20%クエン酸水溶液、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝10／10／1）で精製し、目的化合

物 (112 mg、収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.53 (9H, m)、2.20 (3H, s)、2.86 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、3.93 (1H, br. s)、4.05 (1H, br. s)、4.31 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ )、4.41 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ )、4.62–4.76 (1H, m)、6.45–7.00 (5H, complex)、7.38–7.50 (6H, complex)、8.68 (1H, br. s) : MS ;  $m/z=555$  ( $M+1$ )

(6) 2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1*R*, 2*S*)-2-ヒドロキシ-1-(4-アセチルオキシ-3-フルオロフェニル)メチル-3-オキソ}ブチルアセトアミド (化合物番号 7)。

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1*R*, 2*S*)-2-ヒドロキシ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル-3-オキソ}ブチルアセトアミド (105.3 mg、0.19 mmol) を 2-プロパノール (1.26 ml) に溶解し、0℃で水酸化ナトリウム水溶液 (7.6 mg/1.25 ml) および無水酢酸 (17.9  $\mu\text{l}$ , 0.19 mmol) を加えた。0℃で10分間攪拌した後、黄色い反応溶液が無色になるまで無水酢酸を加えた。この溶液に酢酸エチルを加えて希釈した後、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製し、目的化合物 (98.4 mg、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.53 (9H, m)、2.20 (3H, s)、2.33 (3H, s)、2.95 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )、3.83 (1H, br. s)、4.05 (1H, br. d)、4.32–4.57 (1H, m)、4.64–4.79 (1H, m)、6.24 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )、6.91–7.13 (3H, m)、7.29 (1H, s)、7.39–7.

5.6 (5 H, m)、8.23 (1 H, s)

(7) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-アセチルオキシ-3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド (化合物番号65)。

アルゴン雰囲気下に室温で塩化オキサリル (35  $\mu$ l) を塩化メチレン (1.7 ml) に加えた後、-78°Cに冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド (0.057 ml) および塩化メチレン (0.5 ml) の混合溶液を滴下し、15分後に2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1R,2S)-2-ヒドロキシ-1-(4-アセチルオキシ-3-フルオロフェニル)メチル-3-オキソ}ブチルアセトアミド (98.9 mg、0.17 mmol) の塩化メチレン (1.7 ml) 溶液を更に滴下して加えた。滴下終了後、40分間攪拌し、トリエチルアミン (0.12 ml) を加えた。反応溶液に塩化メチレンを加えて希釈し、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=80/1) で精製する事により目的化合物 (57.8 mg、収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.53 (9 H, s)、2.32 (3 H, s)、2.34 (3 H, s)、2.55-3.01 (1 H, m)、3.08-3.37 (1 H, m)、4.12-4.48 (2 H, complex)、4.70-5.12 (1 H, m)、6.20-6.80 (1 H, m)、6.82-7.11 (3 H, complex)、7.23-7.58 (6 H, complex)、8.72 (1 H, br. s)

(8) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル}ブチルアセトアミド (化合



物番号 49)。

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-アセチルオキシ-3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド(54mg、0.091mmol)をメタノール(1.3ml)および水(0.65ml)に溶解し、飽和重曹水(0.65ml)を加え一時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=20/1)で精製し、目的化合物(16.1mg、収率32%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.53(9H, m)、2.34(3H, s)、2.87(1H, dd, J=8.1, 14.4Hz)、3.14(1H, dd, J=5.2, 14.1Hz)、4.48(1H, s)、5.09~5.22(1H, m)、6.23~6.88(5H, complex)、7.21~7.56(6H, complex)、8.60~8.76(1H, br. s); MS: m/z=553(M+1)

### 実施例 3

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド(化合物番号39)の合成は以下の通りに行った。

(1)(2R, 3S)-2-アミノ-1,7-ジフェニル-3-ヒドロキシ-4-オキソヘプタンp-トルエンスルホン酸塩(化学式(III)においてR<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=フェニルプロピル、R<sup>3'</sup>=R<sub>d</sub>=水素、Z=メチレンでありp-トルエンスルホン酸塩である化合物)。

(4R, 5S)-3-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-(1-オキソ-3-フェニル)ブチル-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(758.5mg、1.73mmol)をメタノール(9ml)に溶解し、p-

2.96 (4H, com  
x)、6.87-8.0  
(M+1)

-(3-テトラヒドロフ  
ジヒドロピリミジン-1  
-フェニルメチル}へ  
の通りに行った。

(5-tert-ブチルオキシ  
-ジヒドロピリミジン-  
シ-3-オキソ-6-フ  
化合物番号34)。

tert-ブチルオキシカル  
ヒドロピリミジン-1-  
オキソ-6-フェニル-  
号2)(2.65g、4  
氷冷下に無水酢酸(0.  
、室温で6時間撹拌を行  
%クエン酸、飽和重曹水  
トリウムで乾燥後、乾燥  
カゲルカラムクロマトグ  
1)で精製し、目的化合  
R(CDC13):1.  
2.19(3H, s)、  
8.1(1H, dd, J=  
6.45, 13.5 Hz  
4.8(1H, d, J=1

トルエンスルホン酸・1水和物(330mg、1.73mmol)を加  
間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣にヘキサン(1  
およびジエチルエーテル(10ml)を加えた。析出した固体を濾取し  
合物(631.5mg、収率75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.72(2H, quint, J  
Hz)、2.29(3H, s)、2.59(2H, overlapp  
th solvent peak)、2.83-2.92(2H, co  
x)、3.50-3.70(2H, overlapped with  
ent peak)、3.85(1H, br. d)、7.09-7.3  
H, complex)、7.51(2H, d, J=8.1Hz)、7.  
88(2H, br. s)

(2) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2  
ル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ  
キソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド(化  
2)。

5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル  
-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸(447mg、1.30mmol)  
(2R, 3S)-2-アミノ-1, 7-ジフェニル-3-ヒドロキシー  
ソヘプタンp-トルエンスルホン酸塩(651mg、1.30mmol  
チルホルムアミド(2ml)とテトラヒドロフラン(1ml)の混合溶  
し、0℃に冷却した。この溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)  
チルカルボジイミド塩酸塩(248mg、1.30mmol)、1-ヒ  
ベンゾトリアゾール1水和物(198mg、1.30mmol)および  
ルモルホリン(0.14ml、1.30mmol)をこの順に加え、室  
然昇温させながら一晩撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し  
クエン酸水溶液、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層  
酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮し  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチ

9.1 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)、6.34 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz)、7.09–7.35 (11H, overlapped with solvent peak)、7.35–7.45 (5H, complex)、8.75 (1H, s)

(2) 2- {5- (3-テトラヒドロフロイル) アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -N- { (1R, 2S) -2-アセチルオキシ-3-オキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド (化合物番号32)。

2- (5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -N- { (1R, 2S) -2-アセチルオキシ-3-オキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド (2.69 g、4.12 mmol) を4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 (31 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣にヘキサンを加え、析出した固体 (2.39 g) を濾取した。この固体は更に精製する事無く、次の反応に供した。3-テトラヒドロフランカルボン酸 (0.57 ml、6.0 mmol) を塩化メチレン (9 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下に塩化チオニル (4.38 ml、60.0 mmol) を室温で滴下した。滴下終了後、3時間室温で攪拌した後反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン (10 ml) を加えて氷冷した後、先に得られた固体 (2.39 g) およびトリエチルアミン (3.12 ml、22.4 mmol) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈した後、蒸留水および5%クエン酸で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製する事により、目的化合物 (2.15 g、収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.74–1.93 (2H, m)、2.19 (3H, s, overlapped with 2H)、(2.35–2.60 (4H, complex)、2.82 (2H, dd,  $J = 9.2, 13.6$  Hz)、

2.93-3.14 (2H, complex)、3.78-4.05 (4H, complex)、4.46 (2H, s)、4.70-4.84 (1H, m)、4.90 (1H, d,  $J=1.5$  Hz)、6.25 (1H, d,  $J=9.4$  Hz)、7.09-7.32 (11H, complex, overlapped with solvent peak)、7.32-7.51 (5H, complex)、8.13 (1H, s)

(3) 2- {5- (3-テトラヒドロフロイル) アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -N- { (1R, 2S) -2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド (化合物番号33)。

2- {5- (3-テトラヒドロフロイル) アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -N- { (1R, 2S) -2-アセチルオキシ-3-オキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド (2.15 g、3.49 mmol) をメタノール (9 ml) および蒸留水 (1 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で炭酸カリウム (2.41 g、17.5 mmol) を加えて1日攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、目的化合物 (555.6 mg、収率28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.86 (2H, quint,  $J=7.5$  Hz)、2.12-2.75 (7H, complex)、2.95 (2H, d, overlapped with 1H)、3.80-4.05 (6H, complex)、4.28-4.51 (2H, m)、4.61-4.78 (1H, m)、6.23 (1H, br. d)、7.01-7.27 (11H, complex, overlapped with solvent peak)、7.28-7.45 (5H, complex)、8.12 (1H, br. s)

(4) 2 - { 5 - ( 3 - テトラヒドロフロイルアミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル ) } - N - ( 2 , 3 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 - フェニルメチル ) ヘキシルアセトアミド ( 化合物番号 8 1 ) 。

上記で得られた 2 - { 5 - ( 3 - テトラヒドロフロイル ) アミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル } - N - { ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - フェニルメチル } ヘキシルアセトアミドを実施例 1 の ( 3 ) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式 2 の対応するアルコールの酸化反応により目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ; 1 . 9 1 ( 1 H , q u i n t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) 、 2 . 2 4 ( 1 H , m ) 、 2 . 5 4 - 3 . 2 8 ( 7 H , c o m p l e x ) 、 3 . 8 5 ( 2 H , m ) 、 3 . 9 9 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  ) 、 4 . 4 5 ( 2 H , s ) 、 5 . 3 0 ( 1 H , q ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  ) 、 6 . 4 0 ( 1 H , d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  ) 、 6 . 9 5 - 7 . 0 8 ( 2 H , c o m p l e x ) 、 7 . 0 8 - 7 . 3 4 ( 8 H , c o m p l e x ) 、 7 . 4 6 ( 5 H , s ) 、 8 . 1 2 ( 1 H , s ) 、 9 . 0 8 ( 1 H , s )

#### 実施例 6

化学式 5 の化合物、 3 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - ピラジニル酢酸の合成は以下の通りに行った。

( 1 ) 1 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチルオキシ - 1 - フェニルエタン。

N - ベンジルオキシカルボニルフェニルグリシナール ( 1 . 3 8 g 、 5 . 1 2 mmol ) をメタノール ( 2 . 6 ml ) に溶解し、オルトギ酸トリメチル ( 1 . 1 2 ml 、 1 0 . 2 4 mmol ) およびカンファースルホン酸 ( 5 9 . 5 mg 、 0 . 2 5 6 mmol ) を加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をアルミナを用いたカラムクロマトグラフィー ( アルミナ 5 0 g 、 ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ) で精製し、目的化合物 ( 1 . 2 1 g 、 収率 7 7 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.35 (3H, s)、3.41 (3H, s)、  
4.40 (1H, d,  $J = 4.4\text{ Hz}$ )、  
4.80–4.96 (1H, m)、5.07 (1H, d,  $J = 1.1\text{ Hz}$ )、5.  
53–5.74 (1H, m) ; MS :  $m/z = 316$  ( $M+1$ )

(2) 2, 2-ジメチルオキシ-1-フェニルエチルアミン塩酸塩。

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジメチルオキシ-1-フェニルエタン (1.21 g、3.84 mmol) をメタノール (38.4 ml) に溶解し、4規定塩化水素/ジオキサン溶液 (0.96 ml、3.84 mmol) およびパラジウム黒 (121 mg) を加えた後、水素雰囲気下に室温で一夜加水素分解を行った。パラジウム黒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣に塩化メチレンおよびジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾取する事により目的化合物 (760.3 mg、収率91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.25 (3H, s)、3.40 (3H, s)、  
4.17–4.34 (1H, m)、4.78 (1H, d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ )、7.  
27–7.57 (5H, m)、8.86 (2H, br. s)

(3) N- { (N-tert-ブチルオキシカルボニル-2-エトキシカルボニル) グリシル } -2, 2-ジメチルオキシ-1-フェニルエチルアミン。

(N-tert-ブチルオキシカルボニル-2-エトキシカルボニル) グリシン (7.19 g、29.1 mmol) および2, 2-ジメチルオキシ-1-フェニルエチルアミン塩酸塩 (6.33 g、29.1 mmol) をジメチルホルムアミド (72 ml) およびテトラヒドロフラン (72 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (5.11 g、37.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (7.25 g、37.8 mmol) および4-メチルモルホリン (4.52 ml、44.8 mmol) をこの順に加えて一夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。トルエンを加えて共沸を行った後、得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、目的化合物（１０．６ｇ、収率９３％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : １．２０－１．３７（３Ｈ，ｍ）、１．４３－１．４８（９Ｈ，ｍ）、３．３４－３．４３（６Ｈ，ｍ）、４．０６－４．３５（２Ｈ，ｍ）、４．４３（１Ｈ，ｄ， $J=3.4\text{ Hz}$ ）、４．８１－４．９３（１Ｈ，ｍ）、５．０３－５．１４（１Ｈ，ｍ）、５．６８－５．８２（１Ｈ，ｍ）、７．２４－７．３８（５Ｈ，complex) ;  $\text{MS} : m/z = 411 (M+1)$

（４）３－エチルオキシカルボニル－２－ヒドロキシ－６－フェニルピラジン。

$\text{N} - \{ (\text{N} - \text{t} - \text{ブチルオキシカルボニル} - 2 - \text{エトキシカルボニル}) \text{グリシル} \} - 2$ ，２－ジメチルオキシ－１－フェニルエチルアミン（１０．６ｇ、２５．７mmol）をトリフルオロ酢酸（１００ml）に溶解し、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をアセトニトリル（１３０ml）に溶解し、室温で更に一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝１０／１０／１）で精製し、目的化合物（１．９３ｇ、収率３１％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : １．５１（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ）、４．５８（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ）、７．４８－７．５８（３Ｈ，ｍ）、８．０８－８．１９（２Ｈ，ｍ）、８．７８（１Ｈ，s) ;  $\text{MS} : m/z = 245 (M+1)$

（５）１－アリル－３－エチルオキシカルボニル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピラジン。

３－エチルオキシカルボニル－２－ヒドロキシ－６－フェニルピラジン（２１４．４mg、０．８８mmol）をジメチルホルムアミド（２．１ml）に溶解し、氷冷下に水素化ナトリウム（６０％、油性、４２．１mg、１．０５mmol）を加え、３０分間攪拌した。臭化アリル（０．１１ml、１．３２mmol）を加えた後、室温で１時間、次いで８０℃で１時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、蒸留水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで２回抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、目的化合物（24 mg、収率9.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、4.46 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、4.49–4.56 (2H, m)、4.88–5.01 (1H, m)、5.15–5.24 (1H, m)、5.76–5.96 (1H, m)、7.35–7.61 (6H, complex)

(6) 1-アリル-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピラジン。

1-アリル-3-エチルオキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピラジン (1.09 g, 3.85 mmol) をメタノール (25 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.2 ml, 4.20 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。塩酸を加えて中和した後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮する事により、1.02 gの固体を得た。

得られた固体 (1.02 g) を*tert*-ブチルアルコール (10.2 ml)、1,4-ジオキサン (2.6 ml) およびトリエチルアミン (1.11 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下に室温でジフェニルリン酸アジド (0.86 ml, 3.98 mmol) を加え、90℃で8時間加熱攪拌した。室温まで放冷した後、反応溶液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、目的化合物 (850 mg、2段階；収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.54 (9H, s)、4.45–4.52 (2H, m)、4.83–4.97 (1H, m)、5.13–5.22 (1H, m)、5.67–5.88 (1H, m)、7.27 (1H, m)、7.30–7.55



(5 H, complex)、8.32 (1 H, s) ; MS : m/z = 328 (M + 1)

(7) 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-1,2-ジヒドロピラジン。

1-アリル-3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピラジン (850 mg、2.60 mmol) をテトラヒドロフラン (10.4 ml) に溶解し、4-メチルモルホリンN-オキシド (1.22 ml、5.19 mmol) および4%四酸化オスミウム水溶液 (0.83 ml、0.13 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製し、目的化合物 (750 mg、収率80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.55 (9 H, s)、2.66 (1 H, dd, J = 5.7, 7.7 Hz)、3.26-3.42 (1 H, m, overlapped with 1 H)、3.68-3.85 (1 H, m)、4.06 (2 H, d, J = 6.2 Hz)、7.14 (1 H, s)、7.29-7.53 (5 H, complex)、8.29 (1 H, s) ; MS : m/z = 362 (M + 1)

(8) 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-1-ピラジニル酢酸。

3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-1,2-ジヒドロピラジン (750 mg、2.01 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム水溶液 (533 mgを6.7 mlの蒸留水に溶解したもの、2.49 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下に溜去した後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄し

た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して無色の泡状物質 (710.7 mg) を得た。

得られた物質 (710 mg) をトープタノール (10.8 ml) に溶解し、2-メチル-2-ブテン (1.01 ml、9.50 mmol)、リン酸水素2ナトリウム水溶液 (306.3 mgを蒸留水3 mlに溶解したもの、2.16 mmol)、および亜塩素酸ナトリウム水溶液 (683.1 mgを6.8 mlの蒸留水に溶解したもの、7.56 mmol) を順次加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加えて希釈した後、飽和重曹水で3回抽出した。水層に無水クエン酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮する事により、目的化合物 (502.5 mg、2段階；収率70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.53 (9H, s)、4.53 (2H, s)、7.15 (1H, s)、7.30-7.54 (5H, complex)、8.14-8.34 (1H, m) ; MS :  $m/z = 346$  ( $M+1$ )

#### 実施例 7 ~ 18

実施例 1 の (1) ~ (2) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(V)に対応する化合物として5-トープチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸を用い、化学式(III)に対応する化合物として $R^{3'}$ がトープチルオキシカルボニル、Zがメチレン、 $R^0$ と $R^2$ が以下に記載された基であるような化合物を用い、両者を縮合させ、 $R^1$ がフェニル、 $R^3$ がトープチルオキシカルボニル、Xが炭素、Yが窒素、Zがメチレン、 $R^0$ と $R^2$ が以下に記載された基であるような化学式(II)の化合物を合成した。

尚、化学式(III)の化合物は、対応するオキサゾリジン体から、反応系において生成される。

目的物である化学式(II)の化合物の物性値を以下に示す。

実施例 7 :  $R^0$ =フェニル、 $R^2$ =ブチル (化合物番号4) :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.85 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、1.14-1.35 (2H,

m)、1.42-1.58 (2H, m)、1.53 (9H, s)、2.33 (1H, dt,  $J=7.4$ , 17.4 Hz)、2.58 (1H, dt,  $J=7.4$ , 17.4 Hz)、2.95 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、3.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz)、4.03 (1H, dd,  $J=1.1$ , 3.5 Hz)、4.31 (1H, d,  $J=15.3$  Hz)、4.47 (1H, d,  $J=15.3$  Hz)、4.70 (1H, ddt,  $J=1.4$ , 8.1, 8.4 Hz)、6.40 (1H, d,  $J=9.5$  Hz)、7.15-7.55 (11H, complex)、8.72 (1H, s)。

実施例8:  $R^0=R^2$ =フェニル (化合物番号5): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.53 (9H, s)、2.98 (1H, dd,  $J=9.5$ , 13.1 Hz)、3.08 (1H, dd,  $J=6.0$ , 13.1 Hz)、3.95 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)、4.32-4.89 (3H, complex)、4.97 (1H, d,  $J=3.7$  Hz)、6.36 (1H, d,  $J=9.2$  Hz)、6.80-6.91 (1H, m)、7.03-7.13 (1H, m)、7.18-7.69 (14H, complex)、7.98-8.07 (1H, m)、8.65-8.77 (1H, m)。

実施例9:  $R^0$ =フェニル、 $R^2$ =3-エトキシカルボニルプロピル (化合物番号6): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.21 (3H, t,  $J=7.1$  Hz)、1.53 (9H, s)、1.87 (2H, quint,  $J=7.0$  Hz)、2.28 (1H, t,  $J=7.0$  Hz)、2.29 (1H, t,  $J=7.4$  Hz)、2.40-2.49 (1H, t,  $J=7.4$  Hz)、2.67-2.76 (1H, t,  $J=7.1$  Hz)、2.96 (2H, d,  $J=7.8$  Hz)、3.70-4.20 (1H, br, s)、4.04 (1H, br, s)、4.08 (2H, q,  $J=7.1$  Hz)、4.34 (1H, d,  $J=15.3$  Hz)、4.44 (1H, d,  $J=15.3$  Hz)、4.60-4.76 (1H, m)、6.42 (1H, d,  $J=9.4$  Hz)、6.87-7.07 (3H, m)、7.19-7.33 (2H, m)、7.39-7.50 (5H, complex)、8.72 (1H, s)

実施例 10 :  $R^0 = 3$ -フルオロフェニル、 $R^2 = 3$ -エトキシカルボニルプロピル (化合物番号 9) :  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.21 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz)、1.53 (9H, s)、1.87 (2H, quint,  $J = 7.1$  Hz)、2.28 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz)、2.29 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz)、2.49 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz)、2.67 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz)、2.96 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz)、3.70-4.20 (1H, br. s)、4.04 (1H, br. s)、4.08 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz)、4.34 (1H, D,  $J = 15.3$  Hz)、4.44 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz)、4.60-4.76 (1H, m)、6.42 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz)、6.87-7.07 (3H, m)、7.19-7.33 (2H, m)、7.39-7.50 (2H, complex)、8.72 (1H, s) : IR (KBr) ; 3700-2800、1720、1677、1512、1492、1370、1252、1221、1154、1087 cm<sup>-1</sup>。

実施例 11 ;  $R^0 =$ フェニル、 $R^2 = 2$ -フェニルエチル (化合物番号 3) : MS ;  $m/z = 548$  ( $M+1$ )

#### 実施例 12

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド (化合物番号 12) の合成

(1) (4R, 5S)-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-5-メトキシカルボニル-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(2S, 3R)-3-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル (43 g、0.14 mol) を 2,2-ジメトキシプロパン (510 ml) に懸濁し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (2.6 g、0.015 mol) を加えた後、アルゴン雰囲気下に加熱し、反応溶媒を徐々に留去した。6 時間後、留去される溶媒が無くなったため加熱を止め、室温

まで放冷した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（=ヘキサン／酢酸エチル=9／1）で精製することにより、目的化合物（43 g、収率88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.28–1.80 (15H, complex)、2.72–3.08 (1H, m)、2.86 (1H, br. s)、3.25 (2H, br. d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )、3.67 (3H, s)、4.37 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ )、4.50 (1H, br. d,  $J=13.5\text{ Hz}$ )、7.10–7.40 (5H, m)

(2) (4R, 5S)–3–(N–t–ブチルオキシカルボニル)–2, 2–ジメチル–5–ヒドロキシメチルオキサゾリジン。

(4R, 5S)–3–(N–t–ブチルオキシカルボニル)–2, 2–ジメチル–5–メトキシカルボニル–4–フェニルメチルオキサゾリジン (43 g, 0.12 mol) をテトラヒドロフラン (610 ml) に溶解し、氷冷下に水素化リチウムアルミニウム (7.0 g, 0.18 mol) を加えて30分間攪拌した。蒸留水 (10 ml)、3規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) および蒸留水 (30 ml) をこの順に滴下した後、析出固体をセライトを用いて濾別し、固体を塩化メチレンで洗浄した。有機層を集めて蒸留水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=4／1）で精製することにより、目的化合物 (35 g、収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.21–1.73 (15H, complex)、1.80 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ )、2.78 (1H, br. s)、3.14–3.43 (2H, complex)、3.33 (1H, dd,  $J=3.2, 13.0\text{ Hz}$ )、3.83–4.08 (2H, complex)、7.14–7.36 (5H, m)

(3) (4R, 5S)–3–(N–t–ブチルオキシカルボニル)–2, 2–ジ

メチル-5-ホルミル-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(4R, 5S)-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン (35 g, 0.11 mol)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル (185 mg, 0.01 mmol)、臭化ナトリウム (12 g, 0.12 mol) および炭酸水素ナトリウム (26 g, 0.31 mol) に塩化メチレン (530 ml) および蒸留水 (53 ml) を加えて2相系とした。反応系を氷冷した後、激しく攪拌しながら0.62 molの次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (200 ml, 0.12 mol) を滴下した。滴下終了後、10分間攪拌を続けた後、反応溶液を0.6%ヨウ化カリウム水溶液を含む10%硫酸水素カリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、目的化合物 (21 g, 収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.10-1.80 (15H, complex)、2.62-3.45 (2H, m)、4.05-4.28 (1H, m)、4.28-4.60 (1H, br. d,  $J=4.1\text{ Hz}$ )、6.95-7.48 (5H, m)、9.64 (1H, s)

(4) (4R, 5S)-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-5-(1-ヒドロキシ-4-フェニルメチルオキシブチル)-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(4R, 5S)-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-5-ホルミル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (19 g, 0.6 mol) のテトラヒドロフランに溶解し、 $-30^\circ\text{C}$ に冷却した後、0.63モル濃度の3-フェニルメチルオキシプロピル臭化マグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (140 ml, 0.8 mol) を滴下した。滴下終了後、冷浴を外して室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、析出固体をセライトで濾別した。濾液に酢酸エチルを加えた後、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、目的化合物（２８ｇ、収率９０％）を得た。なお本化合物には水酸基の立体異性体が混在しており、スペクトルデータは混合物の状態に測定し、主生成物（major isomer）のシグナルのみを記載した。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ 、主生成物）；０．９７－１．８０（１７Ｈ，complex）、２．５１（１Ｈ，d， $J=4.8\text{ Hz}$ ）、２．６０－３．００（１Ｈ，br. s）、３．１５（１Ｈ，dd， $J=3.0, 13.1\text{ Hz}$ ）、３．２３－３．５６（４Ｈ，complex）、３．６６－３．８５（１Ｈ，m）、４．１２－４．２６（１Ｈ，m）、４．４６（２Ｈ，s）、７．１２－７．４０（１０Ｈ，complex）；MS； $m/z=470$ （ $M+1$ ）

（５）（４Ｒ，５Ｓ）－５－（１－*t*-ブチルジメチルシリルオキシ－４－フェニルメチルオキシブチル）－３－（*N*-*t*-ブチルオキシカルボニル）－２，２－ジメチル－４－フェニルメチルオキサゾリジン。

（４Ｒ，５Ｓ）－３－（*N*-*t*-ブチルオキシカルボニル）－５－（１－ヒドロキシ－４－フェニルメチルオキシブチル）－４－フェニルメチルオキサゾリジン（２８ｇ、０．０６mol）およびイミダゾール（１０ｇ、０．１５mol）を $N,N$ -ジメチルホルムアミド（１２０ml）に溶解し、氷冷下、塩化－*t*-ブチルジメチルシラン（１２ｇ、０．０８mol）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え、蒸留水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、目的化合物（２６ｇ、収率７２％）を得た。なお本化合物には*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基の立体異性体が混在しており、スペクトルデータは混合物の状態に測定し、主生成物（major isomer）のシグナルのみを記載した。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ 、主生成物）；０．０２（６Ｈ，s）、０．７７（９Ｈ，s）、１．３５－１．８０（１９Ｈ，complex）、２．８８（１Ｈ，

dd,  $J = 9.4, 12.8 \text{ Hz}$ )、 $3.04$  (1H, dd,  $J = 3.6, 12.8 \text{ Hz}$ )、 $3.45$  (1H, t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ )、 $3.63 - 3.76$  (1H, m)、 $3.76 - 3.94$  (1H, m)、 $4.11 - 4.22$  (1H, m)、 $4.52$  (2H, s)、 $7.16 - 7.40$  (10H, complex)

(6) (4R, 5S) - 5 - (1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシブチル) - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(4R, 5S) - 5 - (1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-フェニルメチルオキシブチル) - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (32 g, 0.54 mol) をメタノール (270 ml) に溶解し、パラジウム黒 (1.6 g) を加えた後、水素雰囲気化に室温で4時間攪拌した。パラジウム黒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 14/1) で精製することにより、目的化合物 (26 g、収率98%) を得た。なお本化合物には*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基の立体異性体が混在しており、スペクトルデータは混合物の状態で測定し、主生成物 (major isomer) のシグナルのみを記載した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、主生成物) ;  $0.02$  (6H, s)、 $0.76$  (9H, s)、 $1.38 - 1.85$  (19H, complex)、 $2.86$  (1H, dd,  $J = 9.3, 12.9 \text{ Hz}$ )、 $3.04$  (1H, dd,  $J = 3.9, 12.9 \text{ Hz}$ )、 $3.25 - 3.78$  (3H, complex)、 $3.85 - 4.00$  (1H, m)、 $4.08 - 4.21$  (1H, m)、 $7.15 - 7.34$  (5H, m)

(7) (4R, 5S) - 5 - {4-ブromo-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(4R, 5S) - 5 - (1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ



シブチル) - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (26 g, 0.052 mol) をトルエン (50 ml) に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン (14 g, 0.052 mol) およびN-ブロモコハク酸イミド (9.3 g, 0.052 mol) を加えた後に昇温し、室温で2時間攪拌した。析出固体をセライトで濾別した後、濾液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣にヘキサンを加えて析出固体を濾別した後、濾液を再度減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 14/1) で精製することにより、目的化合物 (24 g、収率82%) を得た。なお本化合物には*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基の立体異性体が混在しており、スペクトルデータは混合物の状態 で測定し、主生成物 (major isomer) のシグナルのみを記載した。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>、主生成物) : 0.02 (6H, s)、0.76 (9H, s)、1.40-2.00 (19H, complex)、2.85 (1H, dd,  $J = 9.1, 13.0 \text{ Hz}$ )、3.05 (1H, dd,  $J = 3.9, 13.0 \text{ Hz}$ )、3.38 (2H, m)、3.78 (1H, br. d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ )、4.07-4.21 (1H, m)、7.11-7.41 (5H, m);  $\text{Ms} : m/z = 556 (M+1)$

(8) (4R, 5S) - 5 - {1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)ブチル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

水素化ナトリウム (0.72 g, 0.018 mol) をN, N-ジメチルホルムアミド (45 ml) に懸濁し、氷冷下に2-ヒドロキシピリジン (1.7 g, 0.018 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌し、再度反応系を氷冷した。この溶液に (4R, 5S) - 5 - {4-ブロモ-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル

ル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (5 g, 9 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液を滴下した後、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで反応溶液を希釈した後、蒸留水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 7/1) で精製することにより、目的化合物 (3.7 g, 収率71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.04 (6H, s)、0.71 (9H, br. s)、1.34-1.89 (19H, complex)、2.73-2.92 (1H, m)、3.01 (1H, dd,  $J=3.6, 12.9\text{ Hz}$ )、3.55-3.97 (3H, complex)、4.01-4.16 (1H, m)、6.13 (1H, dt,  $J=1.3, 6.7\text{ Hz}$ )、6.50-6.59 (1H, m)、7.10-7.35 (7H, complex) ; IR (KBr) ; 2930, 1690, 1660, 1590, 1535, 1455, 1380, 1250, 1170, 1080, 1030  $\text{cm}^{-1}$

また副生成物として、(4R, 5S) - 5 - {1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2-ビリジルオキシ)ブチル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (1.3 g, 収率24%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.00 (6H, s, overlapped with internal standard peak)、0.64-0.97 (9H, m)、1.38-1.90 (19H, complex)、2.77-3.16 (2H, m)、3.66-4.34 (5H, complex)、6.70 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )、6.83 (1H, ddd,  $J=1.9, 5.1, 8.4\text{ Hz}$ )、7.09-7.34 (5H, m)、7.54 (1H, ddd,  $J=0.9, 7.0, 8.4\text{ Hz}$ )、8.13 (1H, ddd,  $J=0.9, 1.9, 5.1\text{ Hz}$ )

(9) (4R, 5S) - 5 - {1-オキソ-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)ブチル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (中間体番号12)。

(4R, 5S) - 5 - {1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)ブチル} - 3 - (N-*t*-ブチルオキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン

(3.8 g, 6.6 mmol) を氷冷下、1.0 モル濃度のテトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に溶解し、4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン (2.4 ml) に塩化オキサリル (1.5 ml, 1.7 mmol) を加え、-60℃ に冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド (2.4 ml, 3.4 mmol) と塩化メチレン (2.4 ml) の混合溶液を滴下した。滴下終了後 15 分間攪拌した後、先の粗精製物の塩化メチレン (20 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌し、反応温度を -40℃ に昇温してからトリエチルアミン (9.5 ml, 6.8 mmol) を加えた。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製することにより、目的化合物 (2.6 g、収率 89%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.17-1.65 (15H, complex)、1.92 (2H, dq, J=2.2, 7.3 Hz), 2.25-2.71 (2H, m)、2.73-3.12 (1H, m)、3.21 (1H, dd, J=3.0, 13.3 Hz), 3.85 (2H, dt, J=2.2, 7.3 Hz)、4.21 (1H, br. s)、4.30-4.50 (1H, m)、6.13 (1H, dt, J=1.3, 6.7 Hz)、6.52 (1H, d, J=9.2 Hz)、7.13-7.45 (7H, complex)

(10) 2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-1-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(化合物番号12)。

(4R, 5S)-5-{1-オキソ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)ブチル}-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(2.6g, 5.8mmol)をメタノール(28ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(2.4g, 13mmol)を加えて1.5時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)およびテトラヒドロフラン(8ml)の混合溶液に溶解し、氷冷下に5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸(2.4g, 7.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(1.3g, 8.2mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.6g, 8.3mmol)およびN-メチルモルホリン(1.5ml, 14mmol)を順次加えた後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、飽和重曹水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣にシエチルエーテルを加えて固体を析出させた。析出固体を濾取した後、クロロホルム/メタノール/ジエチルエーテルから再結晶することにより、目的化合物(2.3g、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.60 (9H, s)、1.99 (2H, quint,  $J=7.0\text{ Hz}$ )、2.43 (1H, dt,  $J=7.0, 18.1\text{ Hz}$ )、2.74 (1H, dt,  $J=7.0, 18.1\text{ Hz}$ )、2.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、3.88 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ )、4.03-4.18 (2H, complex)、4.41 (2H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ )、4.62 (1H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、6.16 (1H, dt,  $J=1.4, 6.7\text{ Hz}$ )、6.45-6.54 (1H, m)、6.70 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )、7.13-7.53 (12H, complex)、8.68 (1H, s)

## 実施例 13

2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号13)の合成

(1)(4R, 5S)-5-{1-オキソ-4-(2-ビリジルオキシ)ブチル}-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(中間体番号13)。

実施例12(8)において副生成物として得られた(4R, 5S)-5-{1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2-ビリジルオキシ)ブチル}-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(1.3g, 2.2mmol)を氷冷下に1.0モル濃度のテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(6.3ml, 6.3mmol)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1から2/1)で粗精製した。アルゴン雰囲気下、塩化メチレン(10ml)に塩化オキサリル(0.38ml, 4.4mmol)を加え、-60℃に冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド(0.62ml, 8.7mmol)と塩化メチレン(0.62ml)の混合溶液を滴下した。滴下終了後15分間攪拌した後、先の粗精製物の塩化メチレン(20ml)溶液を滴下した。滴下終了後、35分間攪拌し、反応温度を-40℃に昇温してからトリエチルアミン(9.5ml, 68mmol)を加えた。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=1/1から1/1.5)で精製することにより、目的化合物(874mg、収率88%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 1.09-1.80(15H, complex)、

1.88-2.09 (2H, m)、2.38-3.34 (4H, complex)、4.14-4.34 (3H, complex)、4.34-4.57 (1H, m)、6.53-6.72 (1H, m)、6.77-6.93 (1H, m)、7.11-7.38 (5H, m)、7.45-7.62 (1H, m)、8.04-8.16 (1H, m)

(2) 2-(5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号13)。

(4R, 5S)-5-{1-オキソ-4-(2-ビリジルオキシ)ブチル}-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(867mg、1.9mmol)をメタノール(9ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(762mg、4.2mmol)を加えて1.5時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)およびテトラヒドロフラン(2.5ml)の混合溶液に溶解し、氷冷下に5-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸(763mg、2.2mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(402mg、2.6mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(503mg、2.6mmol)およびN-メチルモルホリン(0.49ml、4.4mmol)を順次加えた後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、飽和重曹水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1から30/1)で精製した。この精製物にジエチルエーテルおよびヘキサンを加えて固体を析出させた。析出固体を濾取することにより、目的化合物(2.3g、収率56%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13); 1.52(9H, s)、1.91-2.16(2H,

m)、2.54 (1H, dt, J=7.2, 17.8 Hz)、2.79 (1H, dt, J=7.2, 17.8 Hz)、2.97 (2H, d, J=8.0 Hz)、3.90 (1H, d, J=3.4 Hz)、4.04-4.12 (1H, m)、4.13-4.37 (3H, complex)、4.48 (1H, d, J=15.3 Hz)、6.40 (1H, d, J=9.4 Hz)、6.64 (1H, dt, J=0.9, 8.4 Hz)、6.82 (1H, ddd, J=0.9, 5.1, 7.1 Hz)、7.13-7.59 (12H, complex)、8.07 (1H, ddd, J=0.9, 2.2, 5.1 Hz)、8.72 (1H, s)

(3) この実施例において(4R, 5S)-5-{1-オキソ-4-(2-ビリジルオキシ)ブチル}-3-(N-*t*-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジンおよびp-トルエンスルホン酸をメタノール中で加熱処理した際に、2種類の生成物を生じることを確認した。このため加熱処理を終了した後に反応溶液の一部を用いて、定法に従い*t*-ブチルオキシカルボニル化を試みた。その結果これら2種類の生成物は、以下の化合物であると推定された(2S, 3R)-2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ビリジルオキシ)ヘプタン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.38 (9H, s)、1.79-2.12 (2H, complex)、2.38-2.81 (4H, complex)、4.10 (1H, br. s)、4.18-4.39 (4H, complex)、5.03 (1H, d, J=8.4 Hz)、6.69 (1H, dt, J=0.8, 8.4 Hz)、6.85 (1H, m)、7.10-7.29 (5H, complex)、7.55 (1H, ddd, J=2.1, 7.2, 8.4 Hz)、8.12 (1H, m)。

(2S, 3S)-2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ビリジルオキシ)ヘプタン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.35 (9H, s)、1.96-2.12 (2H, complex)、2.44-2.67 (1H, m)、2.73-2.98

(3 H, complex)、3.83 (1 H, br. d)、4.03 (1 H, br. s)、4.19-4.43 (3 H, complex)、4.76 (1 H, d,  $J=9.9$  Hz)、6.65 (1 H, br. d,  $J=8.3$  Hz)、6.83 (1 H, m)、7.24-7.53 (5 H, complex)、7.53 (1 H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.7$  Hz)、8.09 (1 H, m)

実施例 14 :  $R^0=3$ -メチルフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 17) ;  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (9 H, s)、2.20 (3 H, s)、2.32 (3 H, s)、2.92 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz)、3.82 (1 H, d,  $J=3.5$  Hz)、4.05 (1 H, dd,  $J=1.3, 3.5$  Hz)、4.31 (1 H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.49 (1 H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.65-4.81 (1 H, m)、6.29 (1 H, d,  $J=9.5$  Hz)、7.01-7.12 (2 H, complex)、7.16 (1 H, d,  $J=7.3$  Hz)、7.25-7.32 (1 H, overlapped with solvent peak)、7.36-7.50 (6 H, complex)、8.73 (1 H, s)

実施例 15 :  $R^0=3$ -クロロフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 18) ;  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (9 H, s)、2.13 (3 H, s)、2.57 (1 H, dd,  $J=6.1, 14.4$  Hz)、2.71 (1 H, dd,  $J=8.6, 14.4$  Hz)、4.13 (1 H, d,  $J=4.5$  Hz)、4.31-4.37 (1 H, m)、4.47 (2 H, d,  $J=2.3, 15.3$  Hz)、4.63-4.78 (1 H, m)、6.79 (1 H, d,  $J=8.8$  Hz)、6.94-7.00 (1 H, m)、7.12-7.50 (9 H, complex, overlapped with solvent peak)、7.43 (1 H, s)

実施例 16 ;  $R^0=4$ -フルオロフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 15) :  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.53 (9 H, s)、2.19 (3 H, s)、2.



9.3 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、3.85 (1H, br. s)、4.02 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz)、4.33 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.46 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.62–4.80 (1H, m)、6.26 (1H, d,  $J=9.5$  Hz)、6.93–7.06 (2H, m)、7.20–7.32 (5H, complex)、7.39–7.48 (5H, complex)、8.71 (1H, s) : MS ;  $m/z=539$  ( $M+1$ )

実施例 17 ;  $R^0=4$ -クロロフェニル、 $R^2=メチル$  (化合物番号 16) :  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.52 (9H, s)、2.19 (3H, s)、2.93 (2H, d,  $J=7.8$  Hz)、3.87 (1H, br. s)、4.02 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.46 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.64–4.79 (1H, m)、6.29 (1H, d,  $J=9.4$  Hz)、7.17–7.32 (5H, complex)、7.39–7.56 (5H, complex)、8.72 (1H, s) : MS ;  $m/z=556$  ( $M+1$ )

実施例 18 ;  $R^0=3$ -フルオロフェニル、 $R^2=\{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ\}$  プロピル (化合物番号 10) :  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.53 (9H, s)、1.81–1.97 (3H, complex)、2.26–2.80 (11H, complex)、2.95 (2H, d,  $J=7.6$  Hz)、3.41 (2H, br. dd)、3.57 (2H, br, dd)、4.08 (1H, br, d)、4.35 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.45 (1H, d,  $J=15.4$  Hz)、4.65 (1H, m)、6.59 (1H, br. d)、6.87–7.51 (3H, complex)、8.72 (1H, s)

実施例 19 ;  $R^0=2$ -フルオロフェニル、 $R^2=メチル$  (化合物番号 20) ;  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.53 (9H, s)、2.25 (3H, s)、2.53 (1H, dd,  $J=4.7, 14.3$  Hz)、3.20 (1H, m)、3.93 (1H, dd,  $J=4.6, 6.3$  Hz)、4.10–4.58 (3H, c

complex)、4.70-4.90 (1H, m)、6.47 (0.5H, d, J=9.5Hz)、6.75 (0.5H, d, J=7.9Hz)、6.97-7.43 (9H, complex)

実施例20; R<sup>0</sup>=3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、R<sup>2</sup>=メチル (化合物番号19): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); 1.53 (9H, m)、2.20 (3H, s)、2.86 (2H, d, J=7.8Hz)、3.93 (1H, br. s)、4.05 (1H, br. s)、4.31 (1H, d, J=15.4Hz)、4.41 (1H, d, J=15.2Hz)、4.62-4.76 (1H, m)、6.45-7.00 (5H, complex)、7.38-7.50 (6H, complex)、8.68 (1H, br. s): MS; m/z=555 (M+1)

実施例21; R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=メトキシ (化合物番号14)

実施例1の(1)~(2)に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(V)に対応する化合物として3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-6-フェニル-1-ピラジニル酢酸を用い、化学式(III)に対応する化合物としてR<sup>3'</sup>がアミノ基、Zがメチレン、R<sup>0</sup>がフェニル基、R<sup>2</sup>がメトキシ基である化合物を用い、両者を縮合させ、R<sup>1</sup>がフェニル、R<sup>3</sup>が*tert*-ブチルオキシカルボニル、Xが窒素、Yが炭素、Zがメチレン、R<sup>0</sup>とR<sup>2</sup>が以下に記載された基である化学式(II)の化合物を合成した。尚、化学式(III)の化合物は、対応するオキサゾリジン体から、反応系において生成される。

目的物である化学式(II)の化合物の物性値を以下に示す。

R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=メトキシ (化合物番号14); 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); 1.54 (9H, s)、2.92 (2H, d, J=8.1Hz)、3.34 (1H, d, J=4.5Hz)、3.72 (3H, s)、4.07-4.14 (1H, m)、4.26 (1H, d, J=15.1Hz)、4.39 (1H, d, J=15.1Hz)、4.53-4.68 (1H, m)、6.52 (1H, d, J=9.2Hz)、7.13 (1H, s)、7.14-7.53 (11H, co

mp l e x)、8.23 (1H, s) : MS ; m / z = 537 (M + 1)

#### 実施例 22 ~ 34

実施例 1 の (3) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(II)で示される、対応するアルコールの酸化反応により R<sup>1</sup>がフェニル、R<sup>3</sup>が $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、Xが炭素、Yが窒素、Zがメチレン、R<sup>0</sup>および R<sup>2</sup>が以下に示す基である化学式(I)の化合物を合成した。化学式(I)の化合物の物性値を以下に示した。

実施例 22 (1) : R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=3-フェニルプロピル (化合物番号 39) ; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (9H, s)、1.83-2.00 (2H, m)、2.59-2.82 (4H, complex)、2.91-3.02 (1H, dd, J=7.8, 14.1 Hz)、3.13-3.25 (1H, dd, J=7.8, 14.1 Hz)、4.47 (2H, br. d)、5.22-5.33 (1H, m)、6.47 (1H, br. d, J=6.6 Hz)、7.00-7.50 (16H, complex, overlapped with solvent peak)、8.72 (1H, s)

実施例 22 (2) : R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=2-フェニルエチル (化合物番号 41) ; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (9H, s)、2.85-3.20 (4H, complex)、4.47 (2H, br. d)、5.27 (1H, m)、6.47 (1H, br. d, J=6.2 Hz)、6.95-7.50 (16H, complex)、8.72 (1H, s)

実施例 23 : R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=ブチル (化合物番号 43) ; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz)、1.22~1.43 (2H, m)、1.47~1.65 (2H, m)、1.54 (9H, s)、2.61~2.83 (2H, m)、2.99 (1H, dd, J=7.8, 14.0 Hz)、3.21 (1H, dd, J=5.3, 14.1 Hz)、4.48 (2H, d, J=1.3 Hz) 5.21~5.34 (1H, m)、6.50 (1H, d, J=6.

5 Hz)、7.01~7.54 (11H, complex)、8.71 (1H, s)。MS:  $m/z = 561$  ( $M+1$ )

実施例 24:  $R^0 = R^2 =$  フェニル (化合物番号 45);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.55 (9H, s)、3.16 (1H, dd,  $J = 8.7, 14.2$  Hz)、3.38 (1H, dd,  $J = 5.1, 14.2$  Hz)、4.42 (2H, s)、5.13 (1H, ddd,  $J = 5.1, 6.4, 8.7$  Hz)、6.72 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz)、7.00–7.70 (14H, complex)、7.93–8.03 (2H, m)、8.67 (1H, s); MS:  $m/z = 581$  ( $M+1$ )

実施例 25:  $R^0 =$  フェニル、 $R^2 = 3$ -カルボキシプロピル (化合物番号 47);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.34 (1.5H, s)、1.36 (1.5H, s)、1.49 (3H, s)、1.51 (3H, s)、1.60–2.00 (2H, m)、2.24–3.24 (6H, complex)、4.10–4.29 (1H, m)、4.38–4.68 (2H, complex)、6.80–7.56 (10H, complex)、8.43–8.63 (1H, m); MS:  $m/z = 589$  ( $M-H$ )

実施例 26:  $R^0 = 3$ -フルオロフェニル、 $R^2 = 3$ -エトキシカルボニルプロピル (化合物番号 53);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz)、1.54 (9H, s)、1.92 (2H, quint,  $J = 7.1$  Hz)、2.34 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz)、2.81 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz)、2.82 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz)、2.97 (1H, dd,  $J = 9.1, 14.0$  Hz)、3.22 (1H, dd,  $J = 5.3, 14.1$  Hz)、4.12 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz)、4.49 (2H, s)、5.16–5.28 (1H, m)、6.62 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz)、6.78–6.99 (3H, m)、7.16–7.29 (2H, m)、7.43–7.50 (5H, m)、8.71 (1H, s); IR (KBr): 3410, 2990,

1727, 1655, 1510, 1490, 1369, 1250, 1152 cm<sup>-1</sup>; MS: m/z = 581 (M+H-56)

実施例 27; 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(化合物番号72)。

アルゴン雰囲気下に2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(115mg、0.18mmol)をジメチルスルホキシド(2ml)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(103mg、0.54mmol)およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム(17mg、0.1mmol)を加えて3.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製した後、ヘキサンを加えて固体を析出させた。析出固体を濾取することにより、目的化合物(96mg、収率83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13); 1.60(9H, s)、1.99(2H, quint, J=7.0Hz)、2.43(1H, dt, J=7.0, 18.1Hz)、2.74(1H, dt, J=7.0, 18.1Hz)、2.97(1H, d, J=7.8Hz)、3.88(1H, q, J=7.0Hz)、4.03-4.18(2H, complex)、4.41(2H, d, J=3.3Hz)、4.62(1H, q, J=7.8Hz)、6.16(1H, dt, J=1.4, 6.7Hz)、6.45-6.54(1H, m)、6.70(1H, d, J=9.5Hz)、7.13-7.53(12H, complex)、8.68(1H, s)

実施例 28 ; 2 - ( 5 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル ) - N - { 2 , 3 - ジオキソ - ( 2 - ビリジルオキシ ) - 1 - フェニルメチル } ヘキシルアセトアミド ( 化合物番号 74 ) の合成。

2 - ( 5 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル ) - N - { 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - フェニルメチル - ( 2 - ビリジルオキシ ) } ヘキシルアセトアミド ( 823 mg、1.28 mmol ) をジメチルスルホキシド ( 0.46 ml ) に溶解し、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 740 mg、3.85 mmol ) およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム ( 123.6 mg、0.64 mmol ) を加えて 1.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム / 酢酸エチル = 2 / 1 から 1 / 1 ) で精製した後、ジエチルエーテルを加えて固体を析出させた。析出固体を濾取することにより、目的化合物 ( 401 mg、収率 49% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.52 ( 9H, s )、2.07 ( 2H, quint,  $J=6.5\text{ Hz}$  )、2.75-3.29 ( 4H, complex )、4.30 ( 2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$  )、4.41-4.53 ( 2H, m )、5.22-5.38 ( 1H, m )、6.63 ( 1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$  )、6.69 ( 1H, dt,  $J=1.0, 8.4\text{ Hz}$  )、6.84 ( 1H, ddd,  $J=1.0, 5.1, 7.1\text{ Hz}$  )、6.94-7.50 ( 11H, complex )、7.55 ( 1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.4\text{ Hz}$  )、8.10 ( 1H, ddd,  $J=1.0, 2.0, 5.1\text{ Hz}$  )、8.71 ( 1H, s ) ;  $\text{MS} : m/z = 640 (M+1)$

実施例 29 ;  $\text{R}^0 = 3\text{-メチルフェニル}$ 、 $\text{R}^2 = \text{メチル}$  ( 化合物番号 59 ) :  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.54 ( 9H, s )、2.29 ( 3H, s )、2.33 ( 3H, s )、2.94 ( 1H, dd,  $J=8.1, 14.0\text{ Hz}$  )、3.

1.6 (1H, dd,  $J=5.4, 14.0$  Hz)、4.49 (2H, s)、5.21 (1H, ddd,  $J=5.4, 6.1, 8.1$  Hz)、6.48 (1H, d,  $J=6.1$  Hz)、6.79–7.63 (10H, complex)、8.71 (1H, s)

実施例 30 ;  $R^0=3$ -クロロフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 61) :  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.54 (9H, s)、2.35 (3H, s)、2.94 (1H, dd,  $J=8.2, 14.1$  Hz)、3.21 (1H, dd,  $J=5.1, 14.1$  Hz)、4.47 (2H, s)、5.17 (1H, ddd,  $J=5.1, 6.3, 8.2$  Hz)、6.63 (1H, d,  $J=6.3$  Hz)、6.89–7.05 (1H, m)、7.11 (1H, s)、7.15–7.24 (3H, m)、7.24–7.59 (5H, m)、8.72 (1H, s)

実施例 31 :  $R^0=4$ -フルオロフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 55)  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.54 (9H, s)、2.34 (3H, s)、2.96 (1H, dd,  $J=7.8, 14.1$  Hz)、3.13–3.37 (1H, m)、4.48 (2H, s)、5.15–5.27 (1H, m)、6.50 (1H, d,  $J=6.6$  Hz)、6.83–7.58 (10H, complex)、8.72 (1H, br, s) ; MS ;  $m/z=536$  ( $M+1$ )

実施例 32 ;  $R^0=4$ -クロロフェニル、 $R^2=$ メチル (化合物番号 57) :  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.54 (9H, s)、2.34 (3H, s)、2.94 (1H, dd,  $J=7.9, 14.1$  Hz)、3.21 (1H, dd,  $J=5.3, 14.1$  Hz)、4.48 (2H, s)、5.13–5.25 (1H, m)、6.55 (1H, d,  $J=6.6$  Hz)、6.97–7.27 (5H, complex)、7.31–7.56 (5H, complex)、8.72 (1H, br, s) ; IR (KBr) ; 3400、1718、1658、1509、1490、1414、1389、1365、1250、1219、1150、1082  $\text{cm}^{-1}$  ; MS :  $m/z=554$  ( $M+1$ )

実施例 33 ;  $R^0 = 3$ -フルオロフェニル、 $R^2 = \{4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソ}\}$  プロピル (化合物番号 68) :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.53 (9H, s)、1.85–2.05 (2H, complex)、2.27–2.50 (9H, complex)、2.75–3.27 (4H, complex)、3.43–3.65 (4H, complex)、4.50 (2H, s)、5.10 (1H, m)、6.78–7.02 (4H, complex)、7.16–7.35 (2H, overlapped with solvent peak)、7.40–7.54 (5H, complex)、8.70 (1H, s)

実施例 34 ;  $R^0 = 2$ -フルオロフェニル、 $R^2 = \text{メチル}$  (化合物番号 63) :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.54 (9H, s)、2.38 (3H, s)、3.21 (2H, br. d)、4.50 (2H, s)、5.41 (1H, dd,  $J = 5.8, 7.0 \text{ Hz}$ )、6.46 (1H, d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )、6.90–7.27 (4H, complex)、7.48 (1H, s)

#### 実施例 35 ; 化合物番号 66 の合成

実施例 1 の (3) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式 (II) で示される、対応するアルコールの酸化反応により  $R^1$  がフェニル、 $R^3$  が  $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、X が窒素、Y が炭素、Z がメチレン、 $R^0$  がフェニル基、 $R^2$  がメトキシ基であるような化学式 (I) の化合物 (化合物番号 66) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.56 (9H, s)、2.51–3.33 (2H, m)、3.65–3.89 (3H, m)、4.21–5.50 (3H, complex)、6.36–6.60 (1H, m)、6.98–7.52 (11H, complex)、8.12–8.27 (1H, m) ; MS :  $m/z = 535 (M+1)$

#### 実施例 36 ~ 49



実施例 1 の (4) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(I)で示される、対応する  $R^3$  が  $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル基の化合物を脱保護する事により、 $R^3$  が水素、 $R^1$  がフェニル、X が炭素、Y が窒素、Z がメチレン、 $R^0$  と  $R^2$  が以下に記載された基であるような化学式(I)の化合物の対応する塩酸塩を合成した。

実施例 36 :  $R^0 = 3$ -フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、 $R^2 =$ メチル (化合物番号 50) ;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ) : 2.23-2.39 (3H, m)、3.12-3.65 (2H, m)、4.48-5.12 (3H, complex)、6.68-7.04 (3H, m)、7.22-7.90 (6H, complex)

実施例 37 ;  $R^0 =$ フェニル、 $R^2 =$ ブチル (化合物番号 44) :  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) ; 0.86 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)、1.17-1.58 (4H, m)、2.40-2.78 (2H, m)、2.80-3.18 (2H, m)、4.30-4.80 (2H, m)、5.12-5.53 (1H, m)、6.84-7.82 (11H, complex) : MS ;  $m/z = 461$  ( $M+1$ )

実施例 38 ;  $R^0 = R^2 =$ フェニル (化合物番号 46) :  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) ; 3.16 (1H, dd,  $J = 8.5, 14.2$  Hz)、3.38 (1H, dd,  $J = 5.1, 14.2$  Hz)、3.98 (2H, br. s)、4.42 (2H, s)、5.17 (1H, ddd,  $J = 5.1, 6.3, 8.5$  Hz)、6.88 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz)、7.08-7.72 (14H, complex)、7.94-8.05 (2H, m) : MS ;  $m/z = 481$  ( $M+1$ )

実施例 39 ;  $R^0 =$ フェニル、 $R^2 = 3$ -フェニルプロピル (化合物番号 40) : MS ;  $m/z = 560$  ( $M+1$ )

実施例 40 ;  $R^0 =$ フェニル、 $R^2 = 2$ -フェニルエチル (化合物番号 42) : M

S ;  $m/z = 546 (M+1)$

実施例 41 :  $R^0$  = フェニル、 $R^2$  = 3-カルボキシプロピル (化合物番号 48)  
;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ) : 1.73-2.05 (11H, complex)、2.15-3.25 (6H, complex)、3.95-4.72 (3H, complex)、7.05-7.65 (11H, complex) ; MS  
:  $m/z = 491 (M+1)$

実施例 42 :  $R^0$  = 3-フルオロフェニル、 $R^2$  = 3-エトキシカルボニルプロピル (化合物番号 54) ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ) : 1.17 (3H, t,  $J = 7.1 Hz$ )、1.72 (2H, quint,  $J = 7.2 Hz$ )、2.31 (2H, t,  $J = 7.4 Hz$ )、2.62-2.90 (3H, m)、3.10 (1H, dd,  $J = 4.5, 13.9 Hz$ )、4.05 (2H, q,  $J = 7.1 Hz$ )、4.36 (1H, d,  $J = 16.5 Hz$ )、4.42 (1H, d,  $J = 16.5 Hz$ )、4.82-4.93 (1H, m)、6.86-7.10 (3H, m)、7.21-7.65 (7H, m)、9.01 (1H, d,  $J = 6.6 Hz$ ) ; IR (KBr) : 3700-2400、1683、1646、1540、1373、1250、1180  $cm^{-1}$  ; MS :  $m/z = 537 (M+1)$

実施例 43 :  $R^0$  = フェニル、 $R^2$  = 3-(2-ビリジルオキシ)プロピル (化合物番号 75) ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ) : 1.94 (2H, quint,  $J = 6.7 Hz$ )、2.58-3.20 (4H, complex)、4.27 (2H, t,  $J = 6.7 Hz$ )、4.44 (1H, br. s)、4.45 (1H, br. s)、4.88-5.01 (1H, m)、6.78-6.94 (1H, m)、6.96-7.08 (1H, m)、7.08-7.70 (11H, complex)、7.70-7.86 (1H, m)、8.10-8.20 (1H, m)、8.90-9.05 (1H, m) ; MS :  $m/z = 540 (M+1)$

実施例 44 :  $R^0$  = 3-メチルフェニル、 $R^2$  = メチル (化合物番号 60) ;  $^1H$

-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.09-2.36 (6H, complex)、2.72 (1H, dd, J=9.0, 13.8 Hz)、3.02 (1H, dd, J=4.8, 13.8 Hz)、4.41 (2H, s, overlapped with solvent peak)、4.73-4.94 (1H, m)、6.82-7.24 (4H, m)、7.25-7.68 (5H, m)、8.94 (1H, d, J=6.2 Hz)

実施例 45 : R<sup>0</sup>=3-クロロフェニル、R<sup>2</sup>=メチル (化合物番号 62) ; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.07-2.34 (3H, m)、2.75 (1H, dd, J=9.3, 14.0 Hz)、3.09 (1H, dd, J=4.7, 14.0 Hz)、3.80-5.30 (3H, complex, overlapped with solvent peak)、6.96-7.80 (9H, complex)、9.04 (1H, d, J=6.3 Hz)

実施例 46 : R<sup>0</sup>=4-クロロフェニル、R<sup>2</sup>=メチル (化合物番号 58) ; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.24 (3H, s)、2.74 (1H, dd, J=9.2, 13.9 Hz)、3.07 (1H, dd, J=4.7, 13.9 Hz)、4.40 (2H, s)、4.10-5.20 (4H, complex)、7.10-7.64 (10H, complex)、8.97 (1H, d, J=6.6 Hz) ; MS : m/z = 454 (M+1)

実施例 47 : R<sup>0</sup>=4-フルオロフェニル、R<sup>2</sup>=メチル (化合物番号 56) ; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.23 (3H, s)、2.74 (1H, dd, J=9.0, 13.9 Hz)、3.06 (1H, dd, J=4.9, 13.9 Hz)、4.40 (2H, overlapped with solvent peak)、4.74-4.90 (1H, overlapped with solvent peak)、6.88-7.66 (10H, complex)、8.95 (1H, d, J=6.4 Hz) ; MS : m/z = 437 (M+1)

実施例 48 :  $R^0 = 3$ -フルオロフェニル、 $R^2 = \{4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソ}\}$  プロピル (化合物番号 69) ; MS :  $m/z = 691 (M + 1)$

実施例 49 ;  $R^0 = 2$ -フルオロフェニル、 $R^2 = \text{メチル}$  (化合物番号 64) :  $^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  ; 2.23 (3H, s)、2.86 (1H, dd,  $J = 8.2, 13.8 \text{ Hz}$ )、4.42 (2H, s)、4.88-4.95 (1H, m)、7.01-7.62 (9H, complex)、8.96 (1H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 50

実施例 1 の (4) に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(i)で示される、対応する  $R^3$  が  $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル基の化合物を脱保護する事により、 $R^3$  が水素、 $R^1$  がフェニル、X が窒素、Y が炭素、Z がメチレン、 $R^0$  がフェニル基、 $R^2$  がメトキシ基であるような化学式(I)の化合物 (化合物番号 67) の対応する塩酸塩を合成した。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  : 2.95 (1H, dd,  $J = 8.2, 14.1 \text{ Hz}$ )、3.16 (1H, dd,  $J = 5.7, 14.1 \text{ Hz}$ )、3.84 (3H, s)、4.43 (2H, s)、5.18-5.35 (1H, m)、6.47-6.60 (1H, m)、7.08-7.53 (11H, complex)、8.59 (1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )、9.17 (2H, br. s) ; MS :  $m/z = 435 (M + 1)$

#### 実施例 51

2 - (5 - アミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - N - {2, 3 - ジオキソ - 1 - (3 - フルオロフェニル) メチル} ブチルアセトアミド (化合物番号 52) 塩酸塩の合成は、以下の通りに行った。

(1) 2 - (5 -  $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル

ル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-2-ヒドロキシ-3-オキソ}ブチルアセトアミド(化合物番号8)。

3-t-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-5-(1-オキソエチル)-4-(3-フルオロフェニル)メチルオキサゾリジン(17.94 g、51.1 mmol)をエタノール(180 ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物(10.7 g、56, 2 mmol)を加えて2時間攪拌下に加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を50℃において真空ポンプ(2 mmHg)で乾燥する事により、2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソペンタン・p-トルエンスルホン酸塩の粗成品(21.5 g)を固体として得た。この固体は更に精製する事無く次の縮合反応に供した。

先の反応で得られた固体(21.5 g)および5-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸(1.42 g、4.14 mmol)をジメチルホルムアミド(311 ml)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(12.7 g、66.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(10.2 g、66.4 mmol)および4-メチルモルホリン(7.6 ml、66.4 mmol)を氷冷下にこの順に加えた後、室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=80/20~65/35)で精製し、目的化合物(18.7 g、収率68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR; 1.53 (9H, s)、2.21 (3H, s)、2.97 (2H, d, J=8.0 Hz)、4.04 (1H, d, J=1.4 Hz)、4.32 (1H, d, J=15.4 Hz)、4.48 (1H, d, J=15.4 Hz)、4.67-4.82 (1H, m)、6.35 (1H, d, J=9.4 Hz)、6.88-7.08 (3H, complex)、7.24-7.48 (7H, overl

apped with solvent peak)、8.72 (1H, s)

尚、上記で用いた3-tert-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-(1-オキソエチル)-4-(3-フルオロフェニル)メチルオキサゾリジン(中間体番号8)は次の方法によって得られた。

R. NishizawaらによりJ. Med. Chem., 20(4), 510-515. に報告された方法に従い、アセトアミドマロン酸エステルおよび3-フルオロベンジルクロライドとの縮合反応を行った後、エステルの加水分解とそれに引き続く脱炭酸反応、およびアミノ基の脱保護反応を行うことにより得た3-フルオロフェニルアラニンを原料として3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロフェニル)酪酸を得、その3-アミノ基をtert-ブチルオキシカルボニル基で保護した後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンと通常の縮合反応を用いて縮合することにより、3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-フルオロフェニル)酪酸-N,O-ジメチルヒドロキシルアミドへ導いた。

得られたアミドを2,2-ジメトキシプロパン中、触媒量のp-トルエンスルホン酸処理をすることにより、3-tert-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-(N-メトキシ-N-メチル)-4-(3-フルオロフェニル)オキサゾリジンが容易に得られた。

得られたオキサゾリジンを前記実施例1の(1)記載の方法に準じて、アルゴン雰囲気下、不活性溶媒中でのグリニャール試薬処理を行うことにより目的の3-tert-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-(1-オキソエチル)-4-(3-フルオロフェニル)メチルオキサゾリジンを合成することができた。

(2) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド(化合物番号51)。

塩化メチレン(566 ml)に窒素雰囲気下、室温で塩化オキサリル(5.06 ml, 58.0 mmol)を加えて-75℃に冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド(5.49 ml, 77.4 mmol)を滴下した後、2-(5-tert-

ーブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-2-ヒドロキシ-3-オキソ}ブチルアセトアミド(20.8g、38.7mmol)の塩化メチレン溶液(900ml)をさらに滴下した。20分後、トリエチルアミン(21.6ml、155mmol)を反応系内に滴下した後、反応溶液を室温まで自然昇温した。反応溶液を10%クエン酸水溶液および蒸留水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=20/1~9/1)で精製し、目的化合物(24.0g、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.54 (9H, s)、2.34 (3H, s)、2.96 (1H, dd,  $J=7.8, 14.1\text{ Hz}$ )、3.13-3.37 (1H, m)、4.48 (2H, s)、5.15-5.27 (1H, m)、6.50 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ )、6.83-7.55 (11H, complex)、8.67-8.77 (1H, m) ; MS ;  $m/z=537$  ( $M+1$ )

(3) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-2, 3-ジオキソ}ブチルアセトアミド(化合物番号52)塩酸塩。

2-(5-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-2, 3-ジオキソ}ブチルアセトアミド(24.0g、44.7mmol)を4規定塩化水素/1, 4-ジオキササン溶液(9ml、36.2mmol)に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取する事により、目的化合物(21.1g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ; 2.24 (3H, s)、2.78 (1H, dd,  $J=9.1, 13.9\text{ Hz}$ )、3.11 (1H, dd,  $J=4.7, 13.9\text{ Hz}$ )、4.40 (2H, br. s)、4.79-4.92 (1H, m)、6.93-7.09 (3H, complex, overlapped with 1H)、

7.20-7.65 (7H, complex, overlapped with 1H)、9.06 (1H, d, J=6.5) : MS; m/z = 437 (M+1)

## 実施例 52

2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(化合物番号71)2塩酸塩の合成は、以下の通りに行った。

(1) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2R,3S)-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩(化合物番号11)。

(4S,5R)-3-tert-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-5-{4-(4-モルホリン-4-イル)-1-オキソブチル-4-フェニルメチル}キサゾリジン(130.3g、270mmol)をメタノール(674ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物(51.3g、270mmol)を加えて6時間攪拌下に加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣(2-アミノ-3-ヒドロキシ-7-(4-モルホリン-4-イル)-4-オキソ-1-フェニルヘプタン・1塩酸塩、1-p-トルエンスルホン酸塩)を単離・精製する事無く次の縮合反応に供した。

先の反応残渣および5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル酢酸(60.1g、174mmol)をジメチルホルムアミド(145ml)およびテトラヒドロフラン(290ml)の混合溶媒に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(37.4g、191mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(26.6g、174mmol)および4-メチルモルホリン(19.1ml、174mmol)を氷冷下にこの順に加えた後、室温



で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(1500 ml)に溶解し、氷冷下にトリフルオロ酢酸(13.4 ml、174 mmol)を滴下した。析出した固体を濾取する事により目的化合物(72.7 g、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.53 (9H, s)、1.60–1.76 (1H, m)、1.77–1.92 (1H, m)、2.10–2.60 (8H, complex)、2.93–2.99 (2H, complex)、3.55 (4H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ )、4.11 (1H, s)、4.33 (1H, d,  $J=15.3\text{ Hz}$ )、4.48 (1H, d,  $J=15.3\text{ Hz}$ )、4.63–4.77 (1H, m)、6.28 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )、7.22–7.34 (6H, complex)、7.35–7.49 (5H, complex)、8.25 (1H, s)

尚、上記で用いられた(4S, 5R)–3–*t*–ブチルオキシカルボニル–2, 2–ジメチル–5–{4–(4–モルホリン–4–イル)–1–オキソブチル}–4–フェニルメチルオキサゾリジン中間体番号11)は次の方法によって得られた。

R. NishizawaらによりJ. Med. Chem., 20(4), 510–515. に報告された方法に従い、L–フェニルアラニンを原料に(2R, 3S)–3–アミノ–2–ヒドロキシ–4–フェニル酪酸を得、その3–アミノ基を*t*–ブチルオキシカルボニル基で保護した後、N, O–ジメチルヒドロキシルアミンと通常の縮合反応を用いて縮合することにより、対応する(2R, 3S)–3–*t*–ブチルオキシカルボニルアミノ–2–ヒドロキシ–4–フェニル酪酸–N, O–ジメチルヒドロキシルアミドへ導いた。

得られたアミドを常法、例えば2, 2–ジメトキシプロパン中、触媒量の*p*–トルエンスルホン酸処理をすることにより、(4S, 5R)–3–*t*–ブチルオキシカルボニル–2, 2–ジメチル–5–(N–メトキシ–N–メチル)–4–

フェニルメチルオキサゾリジンが容易に得られた。

得られたオキサゾリジンを前記実施例 1 の (1) 記載の方法に準じて、アルゴン雰囲気下、不活性溶媒中でのグリニャール試薬処理を行うことにより目的の (4S, 5R) - 3-tert-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-5-{4-(4-モルホリン-4-イル)-1-オキソブチル-4-フェニルメチル}オキサゾリジンを合成することができた。

(2) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド (化合物番号 70)。

2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2R, 3S)-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩 (70, 3 mg, 94.1 mmol) を塩化メチレン (470 ml) およびジメチルスルホキシド (33.4 ml) の混合溶媒に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (3.6 ml, 47.0 mmol)、ピリジン (3.8 ml, 47.0 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (55.2 g, 282 mmol) をこの順に加え、50 分攪拌した。反応溶液に塩化メチレンを加えて希釈した後、蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し減圧濃縮し、目的化合物を得た。

この化合物は、単離・精製する事無く次の脱保護反応に用いた。

MS: m/z = 632 (M+1)

(3) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド (化合物番号 71) 2 塩酸塩。

先の実験で得られた 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキ

ソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミドを酢酸エチル(235 ml)および4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(235 ml)の混合溶媒に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応溶液から析出した固体を濾取する事により、目的物(56.8 g、収率99%)を得た。

$R^0$ =フェニル、 $R^2$ =3-(4-モルホリン-4-イル)プロピル(化合物番号71); MS:  $m/z$  = 532 ( $M+1$ )

以下にスキーム1に記載した合成経路により、化学式(XIII)に相当する化合物である2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミドから化学式1に相当する化合物を合成する方法に関して記載する。

### 実施例 53

以下に共通中間体である2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド2塩酸塩(化合物番号23)の合成法に関して記載する。

(1) 2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号22)。

2-(5- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシ

ルアセトアミド (1 g, 1.56 mmol) をピリジン (1.6 ml) に溶解し、氷冷下無水酢酸 (0.176 ml, 1.87 mmol) を加え、0℃で30分、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール = 10/10/1) で精製することにより、目的化合物 (1.08 g, quant.) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.52 (9H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.45-3.30 (4H, complex), 4.24 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.44 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.72-4.89 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.82 (1H, ddd, J = 0.93, 4.0, 7.1 Hz), 7.11-7.35 (7H, complex), 7.36-7.58 (5H, complex), 8.08 (1H, ddd, J = 1.0, 1.8, 4.0 Hz), 8.72 (1H, br. s) : MS ; m/z = 684 (M+1), 1367 (2M+1)

(2) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド2塩酸塩 (化合物番号23)。

2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (1.08 g, 1.58 mmol) をジオキサン 2 ml に溶解し、氷冷下4規定塩化水素/1,4-ジオキサン (7.9 ml, 31.6 mmol) を加え、0℃で30分、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することにより、目的化合物 (1.08 g, quant.) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ; 2.09–2.23 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.61–3.50 (4H, complex), 4.34–4.85 (5H, complex), 5.04 (1H, d), 7.15–7.31 (5H, complex), 7.43–7.67 (7H, complex), 7.69–7.79 (1H, m), 8.32–8.38 (1H, m), 8.46 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3, 10\text{ Hz}$ ) ; MS ;  $m/z=584$  ( $M+1$ )

#### 実施例 54

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号77)の合成は、以下の方法で行った。

(1) 2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号24)。

共通中間体である2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド二塩酸塩(760mg, 1.16mmol)をビリジン(1.2ml)に溶解し、氷冷下、ベンジルスルホニルクロリド(221mg, 1.16mmol)を加え0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和重層水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=10/20/1)で精製することにより、目的化合物(590mg, 収率69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.85–2.02 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42–2.75 (2H, m), 2.82–3.07 (2H, m),

4.07 (2H, d,  $J=4.1$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.75-4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.72-6.86 (2H, complex), 7.02-7.62 (16H, complex), 8.02-8.07 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.15-8.35 (1H, m) : MS ;  $m/z = 738$  ( $M+1$ )

(2) 2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号25)。

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (590.4 mg, 0.8 mmol) をメタノール (3.2 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (332 mg) の水溶液 (1 ml) を加え 0℃ で 30 分、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール = 5/5/1) で精製することにより、目的化合物 (572 mg, quant.) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.85-2.07 (2H, m), 2.50 (1H, dt,  $J=7.2, 17.9$  Hz), 2.78 (1H, dt,  $J=7.1, 17.9$  Hz), 2.96-3.08 (2H, m), 3.90 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 4.04-4.28 (5H, complex), 4.38 (2H, s), 4.58-4.75 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.81 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.0, 7.1$  Hz), 7.10-7.59 (16H, complex), 7.82-8.00 (1H, br, s), 8.09-8.07 (1H,

m), 8.18 (1H, s) : MS ; m/z = 696 (M+1)

(3) 2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号77)。

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(571.9mg, 0.822mmol)を塩化メチレン(1ml)、ジメチルスルホキシド(0.87ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸ピリジニウム(79.4mg, 0.41mmol)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(474mg, 2.47mmol)を加え、0℃で30分、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、目的化合物(80mg, 収率14%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13); 1.92-2.09(m, 2H), 2.66-3.26(4H, complex), 4.05-4.42(6H, complex), 5.30-5.45(1H, m), 6.63(1H, d, J=6.6Hz), 6.77-6.90(1H, m), 6.96(1H, d, J=7.0Hz), 7.08-7.63(16H, complex), 8.01-8.13(2H, complex), 8.18(1H, s) : MS ; m/z = 694 (M+1)。

#### 実施例55

2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号79)は以下の方

法で合成した。

(1) 2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号28)。

無水酢酸(0.25ml, 2.6mmol)中に氷冷下、蟻酸(0.12ml, 3.2mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。その後-20℃まで冷却し、共通中間体である2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド二塩酸塩(656mg, 1.0mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)トリエチルアミン(0.29ml, 2.1mmol)溶液を加え、0℃まで昇温しながら1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=10/10/1で精製することにより、目的化合物(570mg, 収率93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ); 1.92-2.09 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.71 (2H, m), 2.85 (1H, dd,  $J=8.8, 13.5\text{ Hz}$ ), 3.00 (1H, dd,  $J=6.5, 13.5\text{ Hz}$ ), 4.15-4.36 (2H, m), 4.48 (2H, dd,  $J=8.4, 15.3\text{ Hz}$ ), 4.70-4.90 (1H, m), 4.98 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, dt,  $J=1.0, 8.3\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.2\text{ Hz}$ ), 7.10-7.61 (11H, complex), 8.08 (1H, ddd,  $J=0.8, 2.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.11 (1H, s); MS;  $m/z = 612 (M+1)$

(2) 2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒド



ロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号29)。

2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (570.4 mg, 0.93 mmol) をメタノール (3.7 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (387 mg) の水溶液 (1 ml) を加え 0℃ で 30 分、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮することにより、目的化合物 (379 mg, 収率 71%) を得た。  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.96-2.12 (2H, m), 2.55 (1H, dt, J=7.1, 18.0 Hz), 2.77 (1H, dt, J=7.0, 17.8 Hz), 2.97 (2H, d, J=7.9 Hz), 3.92 (d, J=3.7 Hz), 4.05-4.12 (1H, m), 4.14-4.48 (4H, complex), 4.64-4.82 (1H, m), 6.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.79-6.88 (1H, m), 7.15-7.58 (11H, complex), 8.07 (1H, dd, J=1.8, 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.09 (1H, s) : MS ; m/z = 570 (M+1)

(3) 2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号79)。

2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (374 mg, 0.66 mmol) を塩化メチレン (0.7 ml)、ジメチルスルホキシド (0.7 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸ビリジニウム (64 mg, 0.

33 mmol)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(378 mg, 1.97 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=1/2)で精製することにより、目的化合物(257 mg, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 2.00–2.16 (2H, m), 2.76–3.09 (3H, complex), 3.23 (1H, dd, 5.4, 14.1 Hz), 4.32 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ) 5.21–5.33 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.1\text{ Hz}$ ), 7.00–7.11 (2H, m), 7.14–7.65 (9H, complex), 8.10 (1H, ddd,  $J=0.7, 2.0, 5.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, br, s), 9.10 (1H, s) : MS ;  $m/z=568\text{ (M+1)}$

#### 実施例 56

2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号82)の合成は以下の方法で行った。

(1) 2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号35)。

2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド二塩酸塩

(1.0 g, 1.52 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に氷冷下、2,6-ルチジン (0.62 ml, 5.32 mmol)、1モル濃度のベンジルアミノスルホニルクロリド/テトラヒドロフラン溶液 (1.52 ml, 1.52 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られる残渣をヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1) で精製して、2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (602 mg, 収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.91-2.02 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.44-2.71 (2H, m), 2.75-3.03 (2H, m), 4.14-4.29 (4H, complex), 4.41 (2H, s), 4.71-4.88 (1H, m), 4.97 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 5.50 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.78-6.86 (1H, m), 7.08-7.62 (17H, complex), 8.06 (1H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s) : MS ;  $m/z = 753 (M+1)$

(2) 2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号36)。

2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (601 mg, 0.80 mmol) をメタノール (3.2 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (332 mg) の水溶液 (1 ml) を加え0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル

で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮することにより、目的化合物（405 mg，収率71%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.84–2.02 (2H, m), 2.46 (1H, dt,  $J=7.2, 18.0\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, dt,  $J=7.0, 17.9\text{ Hz}$ ), 2.95 (2H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 4.02–4.18 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.34–4.43 (1H, br, s), 4.50–4.75 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.73–6.87 (2H, complex), 7.12–7.54 (16H, complex), 8.01 (1H, ddd,  $J=0.7, 1.5, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s) : MS ;  $m/z = 711$  ( $M+1$ )

(3) 2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号82)。

2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(405 mg, 0.57 mmol)を塩化メチレン(0.6 ml)、ジメチルスルホキシド(0.6 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸ピリジニウム(55 mg, 0.29 mmol)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(328 mg, 1.71 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、目的化合物(180 mg, 収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.95–2.10 (2H, m), 2.68–2.92 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=7.7, 14.0\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, dd,  $J=5.6, 14.1\text{ Hz}$ ), 4.21–4.29 (4H,

complex), 4.46 (2H, s), 5.24-5.34 (1H, m), 5.47 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.64-6.72 (2H, complex), 6.83 (1H, ddd, J=0.9, 5.1, 7.2 Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 7.14-7.66 (16H, complex), 8.06-8.11 (1H, m), 8.15 (1H, s): MS; m/z = 709 (M+1)

#### 実施例 57

2- {6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号 78) の合成は以下の方法で行った。

(1) 2- {6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号 26)。

共通中間体である 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S, 2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド 2 塩酸塩 (656.5 mg, 1.0 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリホスゲン (445 mg, 1.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (1 ml) を氷冷下ゆっくり加え、45 分間攪拌した。更に、4-ビリジンメタノール (349 mg, 3.2 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後有機層を減圧濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製し、2- {6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチル) オキシカルボニルアミノ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-{(1S,



3 H z), 6.77-6.89 (1 H, m), 7.15-7.65 (14 H, complex), 8.06 (1 H, dd, J=1.8, 5.1 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=1.6, 4.5 Hz), 8.76 (1 H, s): MS; m/z = 677 (M+1)。

2- {6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号78)。

(3) 2- {6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミドを原料とし、実施例56(3)と同様の方法により目的化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); 2.01-2.16 (2 H, m), 2.74-3.09 (3 H, complex), 3.22 (1 H, dd, J=5.5, 14.0 Hz), 4.31 (2 H, t, J=6.2 Hz), 4.50 (2 H, s), 5.24 (2 H, s), 5.26-5.38 (1 H, m), 6.59 (1 H, d, J=6.8 Hz), 6.64-6.74 (1 H, m), 6.84 (1 H, ddd, J=0.9, 6.0, 7.2 Hz), 7.00-7.69 (14 H, complex), 8.06~8.14 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=1.6, 4.5 Hz), 8.75 (1 H, s): MS; m/z = 675 (M+H)

#### 実施例 58

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド (化合物番号80) の合成は以下の方法で行った。

(1) 2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号30)。

共通中間体である2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド2塩酸塩(0.62g, 1.0mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)および塩化メチレン(2ml)の混合溶媒に懸濁し、氷冷下にトリエチルアミン(0.44ml, 3.2mmol)および塩化アセチル(0.08ml, 1.1mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。塩化アセチル(0.03ml)を加えてさらに1時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=10/10/1)で精製することにより目的化合物(506mg、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.93-2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.49-2.69 (2H, m), 2.77-3.04 (2H, m), 4.24 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 4.74-4.89 (1H, m), 4.98 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.34 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, ddd,  $J=1.0, 5.1, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.12-7.58 (11H, complex), 8.01 (1H, br. s), 8.05-8.10 (1H, m), 9.09 (1H, m)  
: MS :  $m/z = 626 (M+1)$

(2) 2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-3-オキ



ソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド  
(化合物番号31)。

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピ  
リミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキ  
ソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド  
を原料とし、実施例56(2)と同様の方法により目的化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 1.96-2.13(2H, m), 2.21(3  
H, s), 2.45-2.89(2H, m), 2.98(2H, d, J=8.1  
Hz), 3.89(1H, d, J=3.8Hz), 4.09(1H, d, J=3.  
4Hz), 4.18-4.52(4H, complex), 4.65-4.80  
(1H, m), 6.24(1H, d, J=9.5Hz), 6.63(1H, d,  
J=8.3Hz), 6.83(1H, ddd, J=0.98, 5.1, 6.0Hz),  
7.06-7.60(11H, complex), 8.01(1H, br.  
s), 8.04-8.10(1H, m), 9.09(1H, s): MS(FA  
B) m/z = 584 (M+1)

(3) 2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒド  
ロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6  
-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミド(化合物番号80)。

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピ  
リミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-  
1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシルアセトアミドを原  
料とし、実施例X4(3)と同様の方法により目的化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 2.00-2.18(2H, m), 2.21(3  
H, s), 2.75-3.28(4H, complex), 4.31(2H, t,  
J=6.2Hz), 4.50(2H, s), 5.27-5.39(1H, m),  
6.57(1H, d, J=6.5Hz), 6.69(1H, d, J=8.4Hz),  
6.85(1H, ddd, J=0.93, 4.0, 7.1Hz), 7.0  
1-7.09(2H, complex), 7.15-7.30(3H, comp

lex), 7.35~7.61 (6H, complex), 7.98 (1H, br. s), 8.10 (1H, ddd, J=0.77, 2.0, 6.0 Hz) 9.08 (1H, s) : MS; m/z = 582 (M+1)

#### 実施例 59

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(2,3-ジオキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド (化合物番号76)の合成は以下の方法で行った。

(1) 1-アリル-5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン。

1-アリル-5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン (2g, 6.11 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に氷冷下4規定塩化水素/ジオキサン (31 ml, 122.2 mmol) を加え、0℃で30分、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することにより目的化合物 (1.49 g, 93%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD); 4.62 (2H, dt, J=1.6, 3.5 Hz), 4.90-5.06 (1H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 5.77-5.97 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.57-7.82 (5H, m)

(2) 5-アセチルアミノ-1-アリル-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン。

1-アリル-5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン塩酸塩をテトラヒドロフラン (27 ml)、トリエチルアミン (1.16 ml, 8.33 mmol) に溶解し、氷冷下塩化アセチル (0.284 ml, 3.99 mmol) を加え0℃で30分、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾

燥後、有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより目的化合物（６１７ｍｇ，６９％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 2.24 (3H, s), 4.59 (2H, dt,  $J=1.6, 5.2\text{ Hz}$ ), 4.88–5.02 (1H, m), 5.18–5.27 (1H, m), 5.86 (1H, ddt,  $J=5.2, 10.3, 17.2\text{ Hz}$ ), 7.48 (5H, s), 8.05 (1H, br, s), 9.07 (1H, s) ; MS ;  $m/z=270$  (M+H), 539 (2M+H)

(3) 3-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-1,2-プロパンジオール。

5-アセチルアミノ-1-アリル-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン (888.6 mg, 3.3 mmol) のテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に *N*-メチルモルホリン-*N*-オキシドの 50% 水溶液 (1.55 ml, 6.6 mmol)、0.157 *N*-四酸化オスミウム水溶液 (1.06 ml, 0.165 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮する事で得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝１０／１）で精製することにより目的化合物 1.06 g, quant) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 2.25 (3H, s), 2.40–2.58 (1H, m), 3.29–3.63 (3H, complex), 3.78–3.95 (1H, m), 4.08–4.26 (2H, m), 7.41–7.54 (5H, s), 8.04 (1H, m), 9.00 (1H, s) ; MS (FAB)  $m/z=304$  (M+1)

(4) (5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピ

リミジン-1-イル) アセトアルデヒド。

3-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-1,2-プロパンジオール(1.06g, 3.50mmol)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)に過沃素酸ナトリウム(897mg, 4.19mmol)の水溶液(11.2ml)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液をそのまま濃縮したのち水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮することにより目的化合物(800mg, 84%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ); 2.23 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.38~7.57 (5H, m), 7.95 (1H, br, s), 9.11 (1H, s), 9.61 (1H, s); MS;  $m/z = 272$  ( $M+1$ )。

(5) (5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) 酢酸。

(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアルデヒド(800mg, 2.95mmol)の2-メチル-2-プロパノール(14.8ml)溶液に、2-メチル-2-ブテン(1.38ml, 12.98mmol)、2-水素リン酸ナトリウム1水和物(419mg, 2.95mmol)の水溶液(4.2ml)および亜塩素酸ナトリウム(934mg, 10.32mmol)の水溶液(9.3ml)を加え室温で終夜撹拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄した後水層をクエン酸で $\text{pH} = 4$ に調製し、塩化メチレンで6回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮し、5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル酢酸(537mg, 63%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ); 2.23 (3H, s), 4.20-4.80 (1H, br, s), 4.64 (2H, s), 7.45-7.55 (5H, br, s), 8.16 (1H, s), 9.11 (1H, s); MS;  $m/z = 288$  ( $M+1$ ), 575 ( $2M+1$ )

(6) 2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(化合物番号21)の合成は以下の方法で行った。

(4R,5S)-5-{1-オキソ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)ブチル}-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン(中間体番号12)(684 mg, 1.5 mmol)をメタノール(7.5 ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(573 mg, 3.0 mmol)を加えて1.5時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(7.5 ml)およびテトラヒドロフラン(7.5 ml)の混合溶液に溶解し、氷冷下に(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)酢酸(400 mg, 1.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(245 mg, 1.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(347 mg, 1.8 mmol)およびN-メチルモルホリン(0.46 ml, 4.5 mmol)を順次加えた後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル/メタノール/ジエチルエーテルを加えて固体を析出させた。析出固体を濾取することにより目的化合物(536 mg、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.88-2.07 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.46 (1H, dt, J=7.0, 18.6 Hz), 2.77 (1H, dt, J=6.8, 18.4 Hz), 2.98 (2H, d, J=7.7 Hz), 3.78-4.02 (2H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.17 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.46 (2H, s), 4.55-4.72 (1H, m), 6.16 (1H, dt, J=1.3, 6.7 Hz), 6.48

(1 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 6.56 (1 H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.16-7.55 (12 H, complex), 8.29 (1 H, s), 9.06 (1 H, s): MS;  $m/z = 584 (M+1)$ , 1167 (2M+1)

(7) 2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-1-イル)-N-{(2,3-ジオキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド(化合物番号76)。

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-1-イル)-N-{(1S,2R)-2-アセチルオキシ-3-オキソ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド{化学式(II)において、 $R^0$ =フェニル、 $R^1$ =フェニル、 $R^2$ =(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)プロピル、 $R^3$ =アセチル、 $X$ =炭素、 $Y$ =窒素、 $Z$ =メチレン}を原料とし、実施例56(3)と同様の方法により目的化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 1.88-2.14 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.60-2.91 (2 H, m), 3.00 (1 H, dd,  $J = 8.1, 13.9 \text{ Hz}$ ), 3.21 (1 H, dd,  $J = 5.9, 14.1 \text{ Hz}$ ), 3.89 (2 H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.51 (2 H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ ), 5.02-5.15 (1 H, m), 6.17 (1 H, dt,  $J = 1.3, 6.6 \text{ Hz}$ ), 6.46 (1 H, d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.10-7.53 (12 H, complex), 7.83 (1 H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 8.35 (1 H, s), 9.02 (1 H, s): MS;  $m/z = 582 (M+1)$

#### 実施例60

以下の化合物を実施例1またはこれまで記載のその他の実施例に準じて以下の化合物を合成した。

即ち実施例1の(3)に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(II)で示される、対応するアルコールの酸化反応により $R^1$ がフェニル、 $R^3$ が $t$ -ブチル

オキシカルボニル、Xが炭素、Yが窒素、Zがメチレン、R<sup>0</sup>およびR<sup>2</sup>が以下に示す基である化学式(I)の化合物を合成した。

化学式(I)の化合物の物性値を以下に示した。

(1) R<sup>0</sup>=フェニル、R<sup>2</sup>=ベンジルアミノ(化合物番号M1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.48 (9H, s)、2.86 (1H, dd, J=8.5, 13.9 Hz)、3.10 (1H, dd, J=4.1, 13.9 Hz)、4.35 (1H, d, J=6.4 Hz)、4.47 (1H, d, J=3.3 Hz)、5.26 (1H, ddd, J=4.1 Hz, 6.9, 8.5 Hz)、6.98-7.57 (15H, complex)、8.02 (1H, s)、8.40 (1H, s)、8.67 (1H, d, J=6.9 Hz)、9.28 (1H, t, J=6.4 Hz); MS: m/z = 610 (M+1)。

(2): R<sup>0</sup>=4-メトキシフェニル、R<sup>2</sup>=メトキシ(化合物番号M2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (9H, s)、3.02 (1H, dd, J=6.4, 14.2 Hz)、3.20 (1H, dd, J=5.9, 14.2 Hz)、3.75 (3H, s)、3.89 (3H, s)、4.50 (2H, d, J=2.2 Hz)、5.43 (1H, dd, J=6.4, 13.3 Hz)、6.49 (1H, d, J=7.0 Hz)、6.77 (2H, d, J=8.8 Hz)、6.97 (2H, d, J=8.8 Hz)、7.27 (solvent peak, overlapped with 1H)、7.46 (5H, s)、8.72 (1H, s)。

#### 実施例 61

以下の化合物を実施例1またはこれまで記載のその他の実施例に準じて以下の化合物を合成した。

即ち、実施例1の(4)に記載した方法と同様の操作を行って、化学式(I)で示される、対応するR<sup>3</sup>が $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル基の化合物を脱保護する事により、R<sup>3</sup>が水素、R<sup>1</sup>がフェニル、Xが炭素、Yが窒素、Zがメチレン、R<sup>0</sup>とR

<sup>2</sup>が以下に記載された基であるような化学式(I)の化合物に対応する塩酸塩を合成した。

(1) :  $R^0$  = フェニル、 $R^2$  = ベンジルアミノ (化合物番号 M3) ;  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.73-2.90 (1H, m)、3.04-3.16 (1H, m)、4.28-4.50 (4H, m)、5.20-5.35 (1H, m)、7.01-7.51 (16H, complex)、8.61 (1H, d,  $J$  = 7.0 Hz)、9.28 (1H, t,  $J$  = 6.3 Hz) ; MS :  $m/z$  = 510 ( $M$  + 1)

(2) :  $R^0$  = 4-メトキシフェニル、 $R^2$  = メトキシ (化合物番号 M4) ;  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.77 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 14.1 Hz)、3.02 (1H, dd,  $J$  = 5.4, 14.1 Hz)、3.57 (3H, s)、4.35-4.97 (solvent peak, overlapped with 3H)、6.80 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz)、7.50 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz)、7.34-7.62 (5H, complex, overlapped with 1H)、9.06 (1H, d,  $J$  = 6.5 Hz)。

#### 実施例 62 製剤例 (注射剤)

本化合物 30 重量部、食塩 18 重量部 (グルコース 100 重量部) に精製水を加え全量を 2000 重量部としてこれを溶解後、ミリポアフィルター GS タイプ (登録商標) を用いて除菌ろ過した。このろ液 2 g をバイアル瓶に分注、打栓、巻締し、30 mg の本化合物を含む注射剤を得た。

#### 実施例 63 製剤例 (錠剤)

本化合物を 10 重量部、馬れいしょでんぶん 30 重量部、結晶乳糖 150 重量部、結晶セルロース 108 重量部及びステアリン酸マグネシウム 2 重量部を V 型混合機で混合し、1 錠 60 mg で打錠し、1 錠あたり 2 mg の本化合物を含有する錠剤とした。



以下に試験例を挙げて、本化合物の生理活性について具体的に説明する。

#### 試験例 1

##### (1) キマーゼ阻害活性

キマーゼは種々の動物の組織に存在することが知られており、その単離、精製法は *Anal. Biochem.*, 137, 449 (1984) 及び *FEB S Letters*, 323, 119 (1993) に記載されている。本発明では、該文献の方法に準じてキマーゼを精製してキマーゼに対する阻害活性を、また、肥満細胞及び好酸球に対する活性化抑制作用および動物での薬理作用を調べた。尚、具体的方法を以下に述べる。

##### (A) ラット・キマーゼの調製

ラット舌 50 g をはさみ及びメスで細切して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、ポリロンホモジナイザーによって 5 分間破碎してキマーゼ粗酵素液を調製した。23500 × g にて 20 分間遠心分離を行い沈殿をキマーゼ酵素画分とした。上記操作を 2 回繰り返すことにより沈殿を洗浄した後、2 M 塩化ナトリウム及び 5 % 硫酸アンモニウムを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、100000 × g にて 45 分間遠心分離を行い上清をキマーゼ画分とした。上清をあらかじめ 2 M 塩化ナトリウム及び 5 % 硫酸アンモニウムを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) にて平衡化したオクチル・セファロース・4 B カラム (40 × 100 mm) に添加して 2 M から 0 M の塩化ナトリウムの直線濃度勾配にて溶出した。サクシニル・ロイシル・ロイシル・バリル・チロシル・メチルクマリルアミド (ペプチド研究所製、以降合成キマーゼ基質と記載する) を分解する活性画分を回収し、濃縮したものを精製ラット・キマーゼとし以降の活性測定に用いた。

##### (B) ヒト・キマーゼの調製

ヒト扁桃腺 60 g をはさみ及びメスで細切して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.

0) に懸濁し、ポリトロンホモジナイザーによって5分間破碎してキマーゼ粗酵素液を調製した。22000×gにて30分間遠心分離を行い沈殿をキマーゼ酵素画分とした。上記操作を2回繰り返すことにより沈殿を洗浄した後、2M塩化ナトリウム及び5%硫酸アンモニウムを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)に懸濁し、27000×gにて20分間遠心分離を行い上清をキマーゼ画分とした。上清を限外濾過膜にて濃縮した後、G2000SW-XLカラム(6.0×300mm)に添加して0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)にて溶出した。合成キマーゼ基質を分解する活性画分を回収し、濃縮したものを精製ヒト・キマーゼとし以降の活性測定に用いた。

#### (C) イヌ・キマーゼの調製

イヌ心臓60gをはさみ及びメスで細切して0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)に懸濁し、ポリトロンホモジナイザーによって5分間破碎してキマーゼ粗酵素液を調製した。22000×gにて15分間遠心分離を行い沈殿をキマーゼ酵素画分とした。上記操作を2回繰り返すことにより沈殿を洗浄した後、2M塩化ナトリウム及び5%硫酸アンモニウムを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)に懸濁し、27000×gにて40分間遠心分離を行い上清をキマーゼ画分とした。キマーゼ画分を限外濾過膜にて高分子除去および濃縮した後、Superdex 200 HR 10/30 カラム(10×300mm)に添加して0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)にて溶出した。合成キマーゼ基質を分解する活性画分を回収し、濃縮したものを精製イヌ・キマーゼとし以降の活性測定に用いた。

#### (D) キマーゼ阻害活性の測定

##### (a) 合成基質を用いた測定

ラットのキマーゼ阻害活性は合成キマーゼ基質を基質として用い、反応後生成したアミノメチルクマリンの蛍光を分光蛍光光度計で測定した。すなわち0.5ml測定用セルに0.1mM合成キマーゼ基質を含む0.15Mトリス塩酸緩衝液(pH8.0)を200μlラットのキマーゼ溶液を0.0002μl及び本化合物のジメチルスルフォキシド溶液2μlを加え37℃で15分間インキュベ

ートする。反応終了後ただちに励起波長370nm検出波長460nmにて產生されたアミノメチルクマリンを定量しキマーゼの活性を測定することにより50%阻害濃度 (IC50: nM) を算出した。

(b) アンジオテンシン・I を基質に用いた測定

ヒト・キマーゼ及びイヌ・キマーゼ阻害活性は上記の合成基質とは別にアンジオテンシン・I (ペプチド研究所製) を基質として用いて測定した。すなわち1.5ml試験管に0.1mMアンジオテンシン・Iを含む0.15Mトリス塩酸緩衝液 (pH8.0) を200 $\mu$ lヒト・キマーゼ溶液あるいはイヌ・キマーゼ溶液を0.0002 $\mu$ l及び本化合物のジメチルスルフォキシド溶液2 $\mu$ lを加え37℃で60分間インキュベートする。反応終了後ただちに高速液体クロマトグラフィーにて產生されたアンジオテンシン・IIを定量し、キマーゼの活性を測定することにより50%阻害濃度 (IC50: nM) を算出した。

(E) キマーゼ以外のプロテアーゼ阻害活性の測定

ヒト・エラスターゼ、ヒト・カテプシンG、ヒト・ウロキナーゼ、ヒト・トリプシン、ヒト・プラスミン及びヒト・ファクターXaに対する本化合物の阻害活性は各々のプロテアーゼに対する合成基質を用いてキマーゼと同様に測定した。上記のプロテアーゼはすべてベーリンガー・マンハイム社より購入製あるいは既知の方法を組み合わせで精製した。合成基質はペプチド研究所製を使用した。プロテアーゼに対する合成基質の組み合わせは以下の通りである。

| プロテアーゼ    | 合成基質                                |
|-----------|-------------------------------------|
| ヒト・エラスターゼ | サクシニル・アラニル・プロリル・アラニル・メチルクマリルアミド     |
| ヒト・カテプシンG | サクシニル・アラニル・アラニル・プロリル・フェニルメチルクマリルアミド |
| ヒト・ウロキナーゼ | ビリジル・グリシル・アルギニル・                    |

|              |  |
|--------------|--|
|              | メチルクマリルアミド                                     |
| ヒト・トロニン      | ベンジルオキシカルボニル・アスパラギニル・<br>プロリル・アルギニル・メチルクマリルアミド |
| ヒト・プラスミン     | ベンジルオキシカルボニル・バリル・ロイシル<br>・リジル・メチルクマリルアミド       |
| ヒト・ファクター X a | フェニルメチルオキシカルボニル・ピリジル・<br>グリシル・アルギニル・メチルクマリルアミド |

尚、試験は複数回行った。各試験で用いたキマーゼは前述の通りの方法で各試験ごとに調製したものである。また、被検化合物としては前述の実施例で製造された化合物を用いた。各化合物のキマーゼ及びその他のプロテアーゼに対する 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>: nM) を算出し、その結果を表 13 及び表 14 に示した。

表 13

ラット・キマーゼ、イヌ・キマーゼ及びおよびヒト・キマーゼに対する各化合物の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>: nM)

基質：サクシニル・ロイシル・ロイシル・バリル・チロシル・メチルクマリルアミド (ラット・キマーゼ) 及びアンジオテンシン・I (ヒト・キマーゼおよびイヌ・キマーゼ)

| 化合物番号 | ラット・キマーゼ<br>(IC <sub>50</sub> : nM) | イヌ・キマーゼ<br>(IC <sub>50</sub> : nM) | ヒト・キマーゼ<br>(IC <sub>50</sub> : nM) |
|-------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 37    | 2900                                | 22                                 | 673                                |
| 40    | 46                                  | 13                                 | 190                                |
| 41    | 740                                 | 13                                 | 148                                |
| 44    | 79                                  | 16                                 | 146                                |

## WO 98/09949

## PCT/JP97/03132

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 4 6 | 2800 | 494  | 1587 |
| 4 8 | -    | 33   | 314  |
| 5 0 | 690  | 19   | 73   |
| 5 2 | 190  | 27   | 120  |
| 5 4 | 45   | 3.6  | 36   |
| 6 9 | 54   | 24   | 302  |
| 7 2 | 2100 | 1.6  | 90   |
| 7 3 | 550  | 2.9  | 46   |
| 7 4 | 510  | 0.92 | 11   |
| 7 5 | 220  | 1.0  | 2.6  |
| 5 5 | 920  | 98   | -    |
| 5 8 | 340  | 71   | 2851 |
| 6 0 | 450  | 9.1  | 101  |
| 6 2 | 200  | 5.0  | 131  |
| 7 6 | 190  | 0.19 | 122  |
| 7 7 | 48   | 1.4  | 7.0  |
| 7 8 | 42   | 0.32 | 1.6  |
| 7 9 | 19   | 0.32 | 2.4  |
| 8 0 | 52   | 0.35 | 9.0  |
| 8 1 | 150  | 0.29 | 114  |
| 8 2 | 19   | 0.14 | 0.74 |

(-は50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>: nM) が10000 nM以上であることを示す。)

表 1 4

キマーゼ以外のプロテアーゼに対する各化合物の50%阻害濃度 (IC50 : nM)

| 化合物番号        | 40   | 52  | 72   | 74   | 79  | 80   | 82   |
|--------------|------|-----|------|------|-----|------|------|
| プロテアーゼ       |      |     |      |      |     |      |      |
| ヒト・カテプシン G   | —    | 350 | 540  | 90   | 420 | 18   | 19   |
| ヒト・エラスターゼ    | 1900 | —   | 5500 | 6000 | —   | 2100 | 4000 |
| ヒト・ウロキナーゼ    | —    | —   | —    | —    | —   | —    | —    |
| ヒト・トロンビン     | —    | —   | —    | —    | —   | —    | —    |
| ヒト・プラスミン     | —    | —   | —    | —    | —   | —    | —    |
| ヒト・ファクター X a | —    | —   | —    | —    | —   | —    | —    |

(—は50%阻害濃度 (IC50 : nM) が10000 nM以上であることを示す。)

表 1 3 及び表 1 4 から明らかなように本発明による化合物は低濃度でラット・キマーゼ、イヌ・キマーゼ及びヒト・キマーゼを阻害し、キマーゼ以外のプロテアーゼに対する選択性も示した。また、ヒト・キマーゼ及びイヌ・キマーゼにおいてはキマーゼの生体内での基質のひとつであるアンジオテンシン・I を基質として用いた場合でも同様に低濃度でキマーゼの活性を阻害した。さらに、化合物 50、化合物 54、化合物 72、化合物 73、化合物 74、化合物 75、化合物 77、化合物 78、化合物 79、化合物 80 及び化合物 82 はヒト・キマーゼに対して阻害活性が強く、かつその他のヒト・プロテアーゼに対しては阻害活性がないことから、血栓溶解及び血液凝固等に副作用を及ぼさない治療薬として期待される。特に表 1 4 の化合物はキマーゼ阻害活性が特に強力であることから、最も好ましい化合物であると考えられる。

## 試験例 2

## 肥満細胞脱顆粒抑制作用

## (A) 肥満細胞の調製法

ラット (SD系、オス、8~10週齢) の腹腔に30mlの肥満細胞緩衝液 (塩化ナトリウム 150 mM、塩化カリウム 3.7 mM、リン酸水素二ナトリウム 3.0 mM、リン酸二水素ナトリウム 3.5 mM、デキストロース 5.6 mM、pH 7.0) を注入し、腹腔細胞を回収し、800回転/分、5分間遠心した後、腹腔浸潤細胞を沈澱として集めた。沈澱細胞を更に肥満細胞緩衝液にて2回洗浄し、一定の細胞濃度に再懸濁後、目的の実験に使用した。

## (B) 肥満細胞の脱顆粒抑制作用 (ラット肥満細胞のヒスタミン遊離抑制作用)

上記 (A) の操作で得られた肥満細胞を  $1 \times 10^5$  個となるように肥満細胞緩衝液に懸濁し、37℃に保温した。あらかじめ37℃に保温しておいた1.5ml試験管に各薬物の溶液を2 $\mu$ lと細胞懸濁液200 $\mu$ lを加え、37℃、10分間保温した。保温後、抗IgE抗体 (BETHYL Lab. Inc. 製) 2 $\mu$ lを加え、更に37℃で15分間保温した。反応終了後、ただちに氷冷し、4℃、4000回転/分、5分間遠心した後、上清を保存した。上清のヒスタミンはオルト・フタルアルデヒドで修飾した後に高速液体クロマトグラフィーにて測定し、50%阻害濃度 (IC50:  $\mu$ M) を算出した。結果を表15に示した。

表 1 5

肥満細胞のヒスタミン遊離に対する各化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>:  $\mu$ M)

| 化合物 | ヒスタミン遊離抑制活性 (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M) |
|-----|--|
| 4 0 | 1 . 8                                    |
| 4 4 | 1 4                                      |
| 5 2 | 5 0                                      |
| 5 4 | 3 5                                      |
| 7 1 | 1 3                                      |

### 試験例 3

#### 好酸球活性化抑制活性

##### (A) 好酸球の調製法

モルモット (ハートレー系、オス、6週齢) にポリミキシンB (シグマ社製) を1週間に1回、6~8週間、1mg腹腔投与した。ポリミキシンB最終投与後モルモットの腹腔に50mlのPBS (リン酸緩衝生理食塩水) を注入し、細胞を回収した。800回転/分、5分間遠心して腹腔浸潤細胞を沈澱として集めた後、1mlの40%フィコール溶液 (40%フィコール (ファルマシア社製)、HBS (ハンクスの調整塩溶液)) に懸濁させ、フィコール不連続密度勾配 (40~90%) 上に重層した。1500回転/分、40分間遠心し、好酸球画分を回収した。通常この操作で99%以上の純度の好酸球が得られた。さらに、RPMI 1640培地 (10%BSA (ウシ血清アルブミン・ベーリンガー・マンハイム社)) にて細胞を2回洗浄し、一定の細胞濃度に再懸濁後、目的の実験に使用した。

##### (B) 好酸球の抑制作用 (モルモット好酸球の活性酸素放出抑制作用)

上記 (A) のフィコール密度勾配法で得られた好酸球 (純度99%以上) を4



× 10<sup>5</sup> 個となるように緩衝液（塩化ナトリウム 0.136 M、塩化カリウム 2.7 mM、塩化カルシウム 1.8 mM、塩化マグネシウム 1.0 mM、炭酸水素ナトリウム 11.9 mM、D-グルコース 5.5 mM HEPES 5.0 mM、リン酸二水素ナトリウム 0.36 mM pH 7.2）に懸濁した。あらかじめ 37℃ に保温しておいた 96 穴マルチウェルプレート（化学発光測定用、白色タイプ）に各薬物 2 μl と細胞懸濁液を 180 μl を加え、37℃、10 分間保温した。保温後、PAF（血小板活性化因子）（5 × 10<sup>-6</sup> M）20 μl とルミノール溶液 20 μl を加え、直ちに化学発光を測定（Luminoskan Labosystem 社製）した。5 分間の化学発光量を測定し、測定値とし、50% 阻害濃度（IC<sub>50</sub> : μM）を算出した。結果を表 16 に示した。

表 16

好酸球の活性酸素放出に対する各化合物の 50% 阻害濃度（IC<sub>50</sub> : μM）

| 化合物 | 活性酸素放出抑制活性（IC <sub>50</sub> : μM） |
|-----|-----------------------------------|
| 40  | 5.6                               |
| 44  | 18                                |
| 52  | 26                                |
| 54  | 62                                |
| 69  | 2.5                               |
| 71  | 2.6                               |
| 73  | 3.0                               |

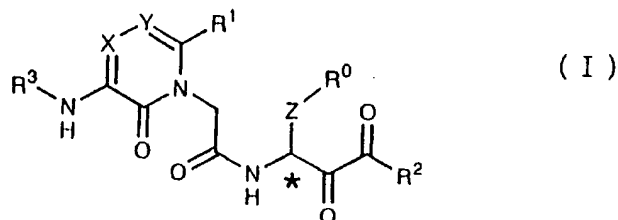
表 15 及び表 16 からわかるように、キマーゼ阻害活性を有する本化合物は肥満細胞及び好酸球の活性化を低濃度で抑制し、肥満細胞と好酸球を同時に抑制した。

産業上の利用の可能性

上記の通り、キマーゼ阻害活性を有する本化合物はラット・キマーゼのみならずヒト・キマーゼも低濃度で抑制し、かつ、その他のプロテアーゼに対しては抑制を示さなかった。また本化合物はキマーゼによるアンジオテンシン・I からアンジオテンシン・II への変換も低濃度で抑制し、かつ肥満細胞活性化抑制作用および好酸球抑制活性化抑制作用をも有するので、例えば喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大、血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎及び腎不全を治療又は予防する薬剤として使用することが期待される。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記の化学式(I)で表される新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。



[式中、R<sup>0</sup>はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（基A；基Aはハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲノ置換低級アルキル基を示す。）。

R<sup>1</sup>は(i)アリール、(ii)ヘテロアリールまたは(iii)C<sub>1-6</sub>の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR<sup>1</sup>は前記(i)～(iii)の基上にOR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>CHO、NR<sub>b</sub>COR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>およびP(O)(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（この中で、R<sub>a</sub>～R<sub>c</sub>は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはR<sub>a</sub>～R<sub>c</sub>は独立にアリール（1-7C）アルキル、ヘテロアリール（1-7C）アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上、通常1ないし3個の置換基を有する事がある。また置換低級アルキルは置換基としてハロゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を1ないし3個有する。）；あるいはR<sup>1</sup>は前記(i)～(iii)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある（環状基G；環状基Gは酸素原子また

は窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有しても良い。)

$R^2$ は(1~8C)アルキル、アリール(1~7C)アルキル、ヘテロアリール(1~7C)アルキル、アリール、;または $R^2$ は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1~8C)アルキル;あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~8C)アルキルを示す。

$R^3$ は水素;または $R^3$ は(i)  $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii)  $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ あるいは(iii)  $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、;または $R^3$ は  $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ あるいは  $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基(ここで基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、アミノ、低級アルコシアミノ、ハロゲン低級アルキルアミノ、 $R_b R_c N$ 、 $R_b R_c N \cdot O$ 、 $R_c O$ 、 $R_c$ 、 $R_c OCO$ 、 $R_b R_c NCO$ 、 $R_c SO_2 NR_b$ 、 $R_c S$ 、および前記に定義された環状基Gを示す。また基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示す。);または $R^3$ は基  $R_b R_c NCO$ で示されるウレア基;または $R^3$ は、 $R_b R_c N \cdot CS$ で示されるチオウレア;または $R^3$ は  $R_c$ である。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、 $R_a \sim R_c$ で表される基で置換されていてもよい。

Zはポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立に  $R_a$ 、 $R_b$ で置換されてもよい。

2. 化学式(I)において $R^2$ が下記のものを示す請求の範囲第1項記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩 [ $R^2$ は(1~8C)アルキル、アリール(1~7C)アルキル、ヘテロアリール(1~7C)アルキル、アリール、;または $R^2$ は前記に定義された基B(但し化学式(I)においてYが窒素原子を示し、Xが炭素原子を示すとき、 $R^2$ は  $OR_c$ または  $NR_b R_c$ 以外の基を示す。)もしくは基Bを置換基として有する(1~8C)アルキル;あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~8C)アルキルを示す。]

3. 環状基Gが、ピリジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロ-ピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは4位に低

級アルキル基またはアリール低級アルキル基を有する事があるビペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ビペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される基を示す請求の範囲第1項または第2項記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. 化学式(I)において各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩 [R<sup>0</sup>はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから5つまでの置換基を有する場合がある。

R<sup>1</sup>はフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて前記に定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR<sup>1</sup>は前記のフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基の基上にOR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>CHO、NR<sub>b</sub>COR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、CONR<sub>b</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>およびP(O)(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（この中で、R<sub>a</sub>~R<sub>c</sub>は独立に水素、低級アルキル；またはR<sub>a</sub>~R<sub>c</sub>は独立にアリール（1-7C）アルキル、ヘテロアリール（1-7C）アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの場合、アリールまたはヘテロアリールの環上には基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する事がある）；あるいはR<sup>1</sup>は前記のフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリルまたはC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基の基上に、ピリジルオキシ、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジロキシ、ピリダジロキシまたは4位に低級アルキル基またはアリール低級アルキル基を有する事があるビペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ビペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基Gを置換基として一つまたはそれ以上有する場合

がある。

$R^2$ は(1~4C)アルキル、アリール(1~3C)アルキル、ヘテロアリール(1~3C)アルキル、アリール、;または $R^2$ は、前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1~3C)アルキル;あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~3C)アルキルを示す。

$R^3$ は水素;または $R^3$ は(i)D(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・CO、(ii)D・CO・E・COあるいは(iii)D・SO<sub>2</sub>・E・COであるアシル基、;または $R^3$ は、D(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>・SO<sub>2</sub>およびD・CO・E・SO<sub>2</sub>であるスルホニル基;または $R^3$ は、R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N・CSで示されるチオウレア;または $R^3$ はR<sub>1</sub>である。(ここでDは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、アミノ、メトキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N、R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N・O、R<sub>1</sub>O、R<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>OCO、R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NC O、R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>S、または前記に定義された基Gを示す。また基Eは、2価のベンゼン核、2価のヘテロアリール核、1,4-ピペラジンジール、およびC1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状の2価の脂肪族架橋基を示す)

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>で表される基で置換されていてもよい。

Zは-CH<sub>2</sub>-を示し、2つの水素原子は独立にR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>で置換されてもよい。]

5. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項ないし第4項記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩[R<sup>0</sup>はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

R<sup>1</sup>はフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを独立に一つ以上有する事がある。;またはR<sup>1</sup>はOR<sub>1</sub>、COOR<sub>1</sub>、CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>CHO、NR<sub>1</sub>COR<sub>1</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、CONR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>およびP(O)(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub>よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

$R^2$ は(1~4 C)アルキル、アリール(1~3 C)アルキル、ヘテロアリール(1~3 C)アルキル、アリール、; または $R^2$ は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1~3 C)アルキル; あるいは下記に定義された環状基Gを置換基として有する(1~3 C)アルキルを示す。ここで基Gはピリジルオキシ、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは4位に低級アルキル基またはアリール(1-7 C)アルキル基を有する事があるピペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリン-4-イル、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基Gを示す。

$R^3$ は水素; または $R^3$ は(i)  $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii)  $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ あるいは(iii)  $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、あるいは $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ および $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基、(ここで基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、 $COOR$ 、 $CONR$ 、 $NR$ または上記に定義された基Gを示す。); または $R^3$ は、 $R \cdot R \cdot N \cdot CS$ で示されるチオウレア; また基Eは独立に、2価のベンゼン核、2価のヘテロアリール核、1, 4-ピペラジンジ-イル、2価のシクロヘキシル基、2価の1, 4-シクロヘキサジエニル基); または $R^3$ はRである。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Zは $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立にR、Rで置換されてもよい。]

6. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項ないし第4項記載の新規アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩 [ $R^0$ は無置換フェニル基または置換基としてハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アシルオキシから選ばれる1ないし2個の置換基で置換された置換フェニル、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は無置換フェニル基、無置換の(1~8 C)アルキルまたは置換基としてカルボキシル、低級アシルオキシ、フェニル、ピロリジン-1-イル、ピリジル、ピリジルオキシ、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシ

シまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニル、モルホリノから選ばれる基を有する置換（1～8 C）アルキル基、 $R^3$ は水素、低級アシル基、ホルミル、スルファモイル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルまたはテトラヒドロフロイル、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子、Zは $-CH_2-$ を示す。】。

7. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項ないし第4項記載の新規アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩 [ $R^0$ は無置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は無置換の（1～8 C）アルキルまたは置換基としてピロリジン-1-イル、ピリジルオキシ、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジロキシまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニルから選ばれる基を有する（1～8 C）アルキル基、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子をしめす。Zは $-CH_2-$ を示す。】。

8. 化学式(I)において $R^3$ は水素、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、アシル、スルホニル、スルファモイルより選ばれる基である請求の範囲第1項ないし第4項の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項記載の新規アセトアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基または低級アルコキシ置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は低級アルコキシ、 $R^3$ は水素、低級アルコキシカルボニル、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子をしめす。Zは $-CH_2-$ を示す。

10. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は3-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル）プロピル、 $R^3$ は水素、 $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、



低級アルキルアミノスルホニル、アリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニルから選ばれる基、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子、Zは $-CH_2-$ を示す。

11. 化学式(I)において下記の各記号が下記のものを示す新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

$R^0$ は無置換フェニル基、 $R^1$ は無置換フェニル基、 $R^2$ は3-(2-ビリジリオキシ)プロピル、 $R^3$ は水素、 $\alpha$ -ブチルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、低級アルキルスルホニル、アリール低級アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、アリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール低級アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニルから選ばれる基、Xは無置換炭素原子、Yは窒素原子、Zは $-CH_2-$ を示す。

12. 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

13. 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

14. 2-(5-アミノまたは $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)}ヘキシルアセトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

15. 2-(5-アミノまたは $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノまたはベンジルスルホニルアミノまたはホルミルアミノまたはベンジルアミノスルホニルアミノまたは4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-(2-ビリジリオキシ)-1-フェニルメチル}ヘキシルア

セトアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

16. (A) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(B) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(C) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(D) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-ベンジルカルバモイル-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(E) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(F) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-メチルオキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、(G) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル-1-フェニルメチル)エチルアセトアミド、(H) 2-(5-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2-メトキシカルボニル-1-(4-メチルオキシフェニル)メチル-2-オキソ}エチルアセトアミド、あるいはそれらの薬理学的に許容される塩。

17. (A) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ブチルアセトアミド、(B) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-6-フェニル-

1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、(C)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル)ベンチルアセトアミド、  
(D)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘプチルアセトアミド、(E)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2,3-ジオキソ-2-フェニル-1-フェニルメチル)プロピルアセトアミド、(F)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(6-カルボキシル-2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル)ヘキシルアセトアミド、  
(G)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(H)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、  
(I)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-クロロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(J)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(3-メチルフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(K)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-フルオロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(L)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-(4-クロロフェニル)メチル}ブチルアセトアミド、(M)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2,3-ジオキソ-6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロフェニル)メチル}ヘキシルアセトアミド、(N)2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{1-(3-フルオロフェニル)メチル-7

- (4-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3, 7-トリオキソ} ヘブチルアセトアミド、(O) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-6-(4-モルホリン-4-イル)-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド、(P) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-6-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)-1-フェニルメチル} ヘキシルアセトアミド、(Q) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジジオキシ)} ヘキシルアセトアミド、(R) 2-(3-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1, 2-ジヒドロピラジン-1-イル)-N-(2-メトキシカルボニル-2-オキソ-1-フェニルメチル) エチルアセトアミド、(S) 2-(5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1, 3, 4-トリアジニル)-N-(2-メトキシカルボニル-2-オキソ-1-フェニルメチル) エチルアセトアミド、(T) 2-(5-ヘブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル) ブチルアセトアミド、(U) 2-(5-ヘブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル) ヘキシルアセトアミド、(V) 2-(5-ヘブチルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-(2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル) ヘブチルアセトアミド、(W) 2-{5-(3-テトラヒドロフロイルアミノ)-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-N-(2, 3-ジオキソ-6-フェニル-1-フェニルメチル) ヘキシルアセトアミド、(X) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-(2-フルオロフェニル)メチル} ブチルアセトアミドあるいはその薬理学的に許容される塩。

18. (A) 化学式(I)の新規アセトアミド誘導体が酸性化合物であるとき、その

薬理学的に許容される塩がアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または薬剤学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；（Ｂ）化学式（Ｉ）の新規アセトアミド誘導体が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸を用いる事により生成する酸付加塩から選択される請求の範囲第１項記載の新規アセトアミド誘導体の塩。

１９．請求の範囲第１項ないし第１８項に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

２０．請求の範囲第１項ないし第１９項に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規プロテアーゼ阻害剤。

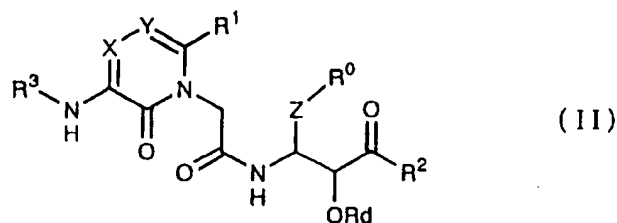
２１．請求の範囲第１項ないし第２０項に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規キマーゼ阻害剤。

２２．請求の範囲第１項～第１８項に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規肥満細胞脱顆粒抑制剤または肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤。

２３．請求の範囲第１項～第１８項に記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする新規好酸球活性化抑制剤または好酸球活性酸素放出抑制剤。

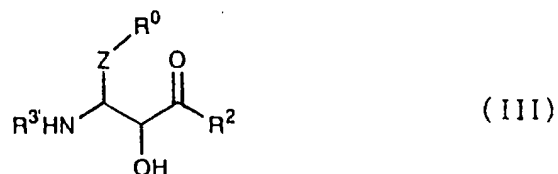
２４．以下の（Ａ）または（Ｂ）にあげる工程を有することを特徴とする、請求の範囲第１項ないし第１８項記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製法。

（Ａ）化学式（Ｉ）の新規アセトアミド誘導体の合成に際し、化学式（II）

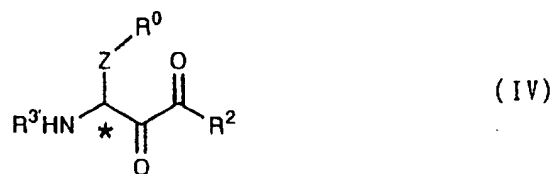


に示されるアルコール体の化合物をアルコール保護基がある場合にはそれを除去した後、酸化し、化学式(I)の新規アセトアミド誘導体とする工程(式中R<sup>0</sup>は水素またはヒドロキシ基の保護基を示す。)、または、

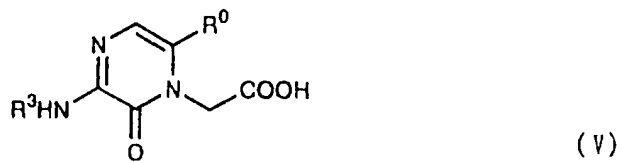
(B) 化学式(III)



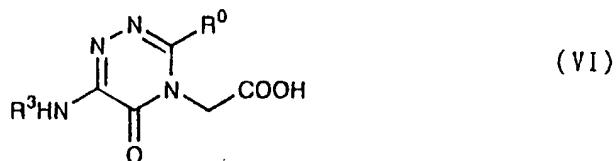
あるいは、化学式(IV)



(化学式(III)または(IV)におけるR<sup>3'</sup>は請求の範囲第1項で定義されたR<sup>3</sup>と同じ意味を示す。)におけるR<sup>3'</sup>が水素である化合物と、  
化学式(V)



あるいは、化学式 (VI)



のいずれかの化合物とを縮合する工程(上記式中における  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  は上記 (1) で定義された基を示す)。

25.  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  が請求の範囲第1項で定義された基である請求の範囲第24項記載の化学式 (II) の化合物およびその塩。

26.  $R^0$ 、 $R^2$ 、および  $Z$  が請求の範囲第1項で定義された基であり、 $R^{3'}$  が請求の範囲第1項に定義された基である、請求の範囲第24項記載の化学式 (III) の化合物およびその塩。

27.  $R^0$ 、 $R^2$ 、および  $Z$  が請求の範囲第1項で定義された基であり、 $R^{3'}$  が請求の範囲第24項に定義された基である、請求の範囲第22項記載の化学式 (IV) の化合物およびその塩。

28.  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $X$  および  $Y$  が請求の範囲第1項で定義された基である請求の範囲第24項記載の化学式 (V) の化合物およびその塩。

29.  $R^1$  および  $R^3$  が請求の範囲第1項で定義された基である請求の範囲第24項記載の化学式 (VI) の化合物およびその塩。

30.  $3-R^{3'}-5-(R_2CO)-2$ , 2-ジ低級アルキル-4- $(R^0-Z)$  オキサゾリジン (オキサゾリジンのケトン誘導体) またはその塩 (式中  $R^0$ 、 $R^2$  および  $Z$  が請求項1で定義された基であり、 $R^{3'}$  は請求の範囲第1項で定義された  $R^3$  と同じ意味を示す。 )。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1<sup>6</sup> C07D213/64, C07D239/42, C07D241/20, C07D253/06, C07D401/12, C07D405/12, C07D417/06, C07D417/12, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/535, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A61K31/53

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D213/00-64, C07D239/00-42, C07D241/00-20, C07D253/00-06, C07D401/00-12, C07D405/00-12, C07D417/00-12, A61K31/00-535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| PA        | WO, 96/33974, A1 (The Green Cross Corp.), October 31, 1996 (31. 10. 96) (Family: none)                       | 1 - 30                |
| A         | EP, 528633, A1 (Imperial Chem. Ind. PLC.), February 24, 1993 (24. 02. 93) & US, 5254558, A & JP, 5-286946, A | 1 - 30                |
| A         | WO, 93/21209, A1 (Zeneca Ltd.), October 28, 1993 (28. 10. 93) & EP, 636142, A1 & JP, 7-505874, W             | 1 - 30                |
| A         | WO, 93/21214, A1 (Zeneca Ltd.), October 28, 1993 (28. 10. 93) & EP, 636143, A1                               | 1 - 30                |
| A         | JP, 8-143517, A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), June 14, 1996 (14. 06. 96) (Family: none)                         | 1 - 30                |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
December 3, 1997 (03. 12. 97)

Date of mailing of the international search report  
December 16, 1997 (16. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>8</sup> C07D213/64, C07D239/42, C07D241/20, C07D253/06, C07D401/12, C07D405/12, C07D417/06, C07D417/12, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/53

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>8</sup> C07D213/00-64, C07D239/00-42, C07D241/00-20, C07D253/00-06, C07D401/00-12, C07D405/00-12, C07D417/00-12, A61K31/00-535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| PA              | WO, 96/33974, A1 (株式会社ミドリ十字) 31. 10月. 1996 (31. 10. 96)<br>ファミリー無し                                      | 1-30             |
| A               | EP, 528633, A1 (IMPERIAL CHEM IND PLC) 24. 2月. 1993 (24. 02. 93)<br>&US, 5254558, A<br>&JP, 5-286946, A | 1-30             |
| A               | WO, 93/21209/A1 (ZENECA LTD) 28. 10月. 1993 (28. 10. 93)<br>&EP, 636142, A1<br>&JP, 7-505874, W          | 1-30             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 97

国際調査報告の発送日

16.12.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

印

4C

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き). 関連すると認められる文献 |  |                  |
|----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*      | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                    | W0, 93/21214, A1(ZENECA LTD)28. 10月. 1993(28. 10. 93)<br>&EP, 636143, A1 | 1-30             |
| A                    | JP, 8-143517, A(日本化薬株式会社) 14. 6月. 1996(14. 06. 96)<br>ファミリーなし            | 1-30             |